

Die präoperative temporäre Keim- verminderung im Dickdarmbereich

Gerhard Stübing

aus Berlin

1957

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. H. Westhues



Die präoperative temporäre Keimverminderung
im Dickdarmbereich

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
E r l a n g e n

Vorgelegt von
Gerhard Stübing
aus Berlin

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.

Dekan : Professor Dr. N. H e n n i n g

Referent: Professor Dr. H. W e s t h u e s

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Oktober 1957

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Geschichtliches	1
III. Die bakteriologischen Verhältnisse im Dickdarm, deren postoperative Normalisierung und die Lokal- wirkung einer prophylaktischen "Darmsterilisation"	2
IV. Die chemotherapeutischen und antibiotischen Möglich- keiten einer präoperativen Keimverminderung des Dickdarmes.	5
A. Mit Sulfonamiden	5
B. Mit einem Antibiotikum	6
C. Mit Sulfonamiden und Antibiotika gleichzeitig	16
D. Kombinationen mit zwei oder mehr Antibiotika	21
E. Antibiotika in Kombination mit anderen Mitteln	32
V. Der Einfluss der temporären Keimverdrängung der Darmflora auf die Operationsstatistik	34
VI. Die schwerste Komplikation, die Staphylokokken- Enterokolitis - und das Resistenzproblem	36
VII. Ja oder Nein zur präoperativen Keimverminderung?	43
VIII. Zusammenfassung	46
IX. Literaturverzeichnis	48



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Es ist das Ziel dieser Arbeit, einen Überblick über den Stand der Literatur zu obigem Thema zu geben. Hierzu wurde sowohl das deutsche als auch das amerikanische Schrifttum durchgesehen, nach bestimmten Gesichtspunkten gegliedert und möglichst vergleichend zusammengestellt.

II. Geschichtliches

Mit der Einführung der Sulfonamide in die klinische Medizin durch DOMAGK (27) im Jahre 1935 wurde eine neue Ära der Chirurgie eingeleitet, die schon 1940 durch die Einführung des Penicillins in die praktische Medizin durch CHAIN und FLOREY (14) folgerichtig fortgesetzt wurde. Dienten Chemotherapeutika und Antibiotika ursprünglich lediglich der Bekämpfung einer bereits eingetretenen Infektion, so wurden sie schon bald auf verschiedenen Gebieten der Medizin zur Prophylaxe erprobt. Durch Versuche, präoperativ mit Hilfe dieser Mittel die Intestinalflora zu vermindern, begannen sich gänzlich neue Aspekte in der Chirurgie abzuzeichnen, die inzwischen auch zu einer teilweisen Umstellung der Operationsmethoden geführt haben. MELENEY (71) hat erst kürzlich eine ausgezeichnete Zusammenstellung über die Entwicklung der Infektionsbekämpfung in der Chirurgie der letzten 50 Jahre gegeben. Bei LAUTENSCHLAGER (63) finden sich sehr zahlreiche Angaben zur Entwicklung der Chemotherapeutika und Antibiotika. Einige Zahlen hieraus mögen die Bedeutung der Antibiotika und deren verbreiteten Gebrauch beleuchten: Seit 1941 wurde in Deutschland eine selbständige Penicillinforschung betrieben. Am Ende des zweiten Weltkrieges wurden kleinere Mengen für die Anwendung in Lazaretten bereitgestellt. Anfang 1945 wurden in Hoechst monatlich etwa 50 Millionen Einheiten (E.), 1943 in den USA bereits 21 Milliarden E., 1946 in den USA bereits 27 500 Milliarden E. und 1950 etwa 180 000 Milliarden E. produziert. Der Gesamtbedarf der Bundesrepublik wurde für 1952 nach LAUTENSCHLAGER auf monatlich etwa 400 Milliarden E. geschätzt.

III. Die bakteriologischen Verhältnisse im Dickdarm,
deren postoperative Normalisierung und die Lokal-
wirkung einer prophylaktischen "Darmsterilisation"

In ihrer 1950 erschienenen Arbeit geben ZENKER und GROLL (122) einen Überblick über die Verhältnisse im Dickdarm. Danach besteht der Trockenkot zu etwa einem Drittel aus Bakterien: Coliforme, Streptokokken und Clostridien. Die Coliformen machen die Masse, d.h. etwa 75 % der Bakterien aus. Nach ZENKER und GROLL hat sich eine Verminderung der Bakterienzahl im Stuhl auf 1000 Keime pro Gramm Stuhl für chirurgische Eingriffe am Dickdarm als ausreichend erwiesen.

PEZOLD (80) weist auf die bakteriellen Zersetzungs Vorgänge im Coecum und insbesondere auf die Beteiligung der Coli an der Synthese, Verwertung und Resorption vieler Vitamine hin. Im gleichen Sinne schreibt STEPP (109), dass die Vitamine in den Bakterienleibern enthalten sind und durch deren Absterben im Dickdarm frei werden. Nach STEPP sind etwa 95 % der Bakterien abgestorben, wenn der Stuhl untersucht wird. Anders ist dies jedoch im Falle einer Diarrhoe, bei der die Vitamine mit den nicht abgestorbenen Bakterien den Dickdarm verlassen.

Nach BAUMGÄRTEL (9) kann die Darmflora nach Anwendung von Sulfonamiden oder Antibiotika so weit verändert werden, dass die normalen Reaktionen der Faeces nicht mehr vorhanden sind: die Ehrlich'sche Aldehydreaktion bleibt ebenso aus wie die Reduktion des Bilirubins zu Sterkobilinogen, d.h. die Stuhlproben liefern auch keine Schlesinger'sche Reaktion mehr. Demgegenüber findet sich in solchen Faeces unverändertes Bilirubin und Bilifuscin, das hiernach abakteriell aus Bilirubin hervorgeht. BAUMGÄRTEL schreibt weiter, dass nach nicht allzu langer Gabe solcher Mittel sich nach wenigen Tagen wieder eine normale Flora mit allen hierfür typischen Reaktionen einstellt. Demnach haben Chemotherapeutika und Antibiotika - wenn sie nicht allzu lange verabfolgt werden - keinen nachhaltigen schädigenden Einfluss auf die Darmflora. Sprechen ZENKER und GROLL (122), PEZOLD (80), BAUMGÄRTEL (9), KUHLMANN (61) und andere vom Nutzen und der Notwendigkeit der Darmflora, so lehnt SANDER (96) jeden Nutzen der Darmflora ab. Über den Wert der bakteriologischen Untersuchungen der Darm-

flora bestehen etwas unterschiedliche Meinungen. KAUFFMANN (55) schreibt 1954, dass derzeit kein bakteriologisches Laboratorium der Welt in der Lage sei, exakte Gruppen- und Typendiagnosen aller Darmbakterien zu stellen. Deshalb können auch die angewandten Behandlungsmethoden nicht beurteilt werden und entbehren einer sicheren experimentellen Basis. Die vielseitigen praktischen Erfahrungen stehen dieser Auffassung jedoch entgegen.

Um die zeitweilig gestörte Coliflora schneller aufzubessern und der Möglichkeit der Entwicklung einer Avitaminose vorzubeugen, werden sowohl Vitamine zugeführt als auch der Versuch unternommen, die geschädigte Coliflora durch zugeführte Coli zu ersetzen. BAUMGÄRTEL (9, 10), KUHLMANN (61), KOCH (60), HEILMEYER (42) und STEPP (109, 110) raten deshalb zu sofortiger Vitamin B-Komplexzufuhr, falls eine Vitaminstörung auftritt. HILLER und SCHACH (46) versuchen, die pathologisch veränderte Darmflora durch Zufuhr eines Joghurt-Stoffwechselkonzentrats, also ohne Zufuhr von Coli selbst, zu beheben. TURELL und MAYNARD (111) lehnen die Anwendung von Joghurt oder Buttermilch als ungeeignet ab und berichten, dass beide bei Diarrhoen und auch bei sich eventuell einstellendem anorektalen Pruritus unwirksam sind. ZAHN (121) empfiehlt eine lege artis durchgeführte Coliimplantation als Substitutionstherapie. ALEXANDER und KLUTAS (1) benutzten ein rektales Colipräparat zur Substitutionstherapie und erzielten damit gute Erfolge. MAYERHOFER (70) benutzt grundsätzlich nach Anwendung von Chemotherapeutika oder Antibiotika das Prinzip der "Aufforstung" der Coliflora durch oral zugeführte Coli und hat damit sehr gute Erfolge beobachtet. MÜLLER (74) gibt ein Colipräparat per os zusammen mit Milch, um den etwas faden Geschmack des Präparates zu überdecken, gleichzeitig eine Pufferwirkung gegen die Magensäure zu erreichen und glaubt, dass die Milch einen guten Nährboden für die Weiterentwicklung der Coli im Dünndarm darstellt. Nach GEKS (38, 39), PEZOLD und TSCHÉCH (81), HILLER und Mitarbeitern (47), sowie PEZOLD (80) gelangen die per os gegebenen Colistämme zu einem grossen Teil in den Dickdarm und bleiben dort auch funktionstüchtig. PEZOLD (80) weist insbesondere darauf hin, dass sich nach kurzzeitiger Anwendung der sogenannten "Darmsterilisation" die Dickdarmflora nach wenigen Tagen ganz von allein wieder rege-

neriert, was allerdings nach längerer Vorbereitungsdauer nicht der Fall ist. Eine Bakterienimplantation nach kurzfristiger antibiotischer Behandlung ist demnach überflüssig. Eine Colithérapie während einer antibiotischen Behandlung ist jedoch als Fehlschluss zu betrachten. Solche Coliimplantate würden natürlich den Antibiotika anheim fallen. Der hierdurch hervorgerufene Zerfall grösserer Bakterienmengen würde somit durch das Freiwerden weiterer Endotoxine nur zu erhöhten Nebenwirkungen führen. Einer rechtzeitigen, am besten prophylaktischen Zufuhr von Vitamin B-Komplex und Vitamin C wird jedoch ausdrücklich zugestimmt. ZETTLER (123) verwendet im Anschluss an Dickdarmoperationen, bei denen präoperativ eine Keimverminderung vorgenommen wurde, ein orales Colipräparat und hat damit ausgezeichnete Erfolge gesehen. ZETTLER hebt vor allem das Ausbleiben der Durchfälle hervor, was zu einer beschleunigten Rekonvaleszenz führt. KLIGMAN (59) macht 1952 darauf aufmerksam, dass durch die vielseitige und häufige Anwendung antibiotischer Mittel mit einem gehäufteten Auftreten von Fungusinfektionen zu rechnen ist. Er zeigt weiterhin auf, dass es in Zukunft vielleicht nötig ist, fungizide Substanzen den Antibiotika beizugeben, um diese Entwicklung aufzuhalten. ZENKER und GROLL (122) schreiben bereits 1950, dass die Heilungsvorgänge nach vorangegangener Keimverminderung frühzeitig und mit reichlicher Fibroplastenneubildung und üppiger Gefässsprossung einsetzen. Zeichen einer Nekrose oder bakteriellen Infektion fehlen und demzufolge sind auch Ödem und andere entzündliche Erscheinungen äusserst gering. Überraschend war vor allem, dass der postoperative Verlauf fast immer fieberfrei war. POTH (85) betont 1954, dass Sulfasuxidin, Sulfathalidin und Neomycin die Lokalheilung keineswegs stören, sondern im Gegenteil fördern, sodass es gewissermassen zu einer per primam Heilung kommt. Gewebenekrosen traten nicht auf, die Öembildung an der Nahtlinie war geringfügig, leukozytäre Infiltrationen waren minimal, wogegen Fibroplasie sowie das Einwachsen von Gefässkapillaren nicht unterdrückt wurden, wie dies der Fall ist, wenn intestinale Antiseptika nicht benutzt werden. Im gleichen Sinne schreiben DAVIS und Mitarbeiter (17). MILLER und WALTER, zitiert nach TURELL und MAYNARD (111) berichteten über 70 Patienten, die wegen einer Tuberkulose

über einen Zeitraum von 4 Monaten täglich 5 g Terramycin bekamen und, dass diese enormen Dosen gut vertragen wurden. Bei Proktosigmoidoskopien wurden hierbei keine von der Norm abweichenden Befunde erhoben.

IV. Die chemotherapeutischen und antibiotischen Möglichkeiten einer präoperativen Keimverminderung des Dickdarmes

A.) Mit Sulfonamiden

GARLOCK und SEELEY (37) führten 1939 Sulfanilamid zur präoperativen "Darmsterilisation" ein und kurz nacheinander folgten Sulfanilylguanidin (Sulfaguanidin), Succinylsulfathiazol, Phthalylsulfathiazol und Phthalylsulfacetimid, die zum gleichen Zwecke erprobt wurden (MARSHALL und Mitarbeiter (69), POTH und KNOTTS (86), TURELL und Mitarbeiter (112)). Sulfaguanidin wurde nach POTH (85) zu schnell resorbiert, war unzuverlässig in seiner Wirkung, manchmal toxisch und wurde zu schnell durch die Niere ausgeschieden.

Succinylsulfathiazol und Phthalylsulfathiazol wurden in ihrer Wirkung als Mittel zur "Darmsterilisation" von POTH (83, 85) verglichen. Danach ist Phthalylsulfathiazol mindestens doppelt so wirksam auf die Darmflora wie Succinylsulfathiazol. Nebenreaktionen treten bei beiden Mitteln in etwa 1 % der Fälle auf, worüber POMERANZ und Mitarbeiter (82) berichten. Nach TURELL und Mitarbeitern (112) treten schwere allergische und febrile Reaktionen bei Anwendung von Succinylsulfathiazol auf. Beide Mittel wirken bakteriostatisch und erfordern eine Vorbereitungszeit von 5 bis 7 Tagen. Phthalylsulfacetimid ist nach TURELL (112) eine weitere schwerlösliche Sulfonamidverbindung, die - obwohl sie etwa die gleichen chemischen Eigenschaften wie die beiden vorangehenden hat - niemals so populär wurde.

HOLLENBACH und FENNER (49) erzielten mit Taleudron allein bei 22 von 23 Patienten eine relative Sterilität des Darmes. NIKISCHIN (75) schreibt ebenfalls 1952 über die "Darmsterilisation". Da der Verfasser seinerzeit in den USA lebte, ist anzunehmen, dass sich seine Angaben auf die Verhältnisse in

Nordamerika beziehen. Danach haben sich besonders Sulfa-guanidin und Succinylguanidin, von denen 4 mal täglich 0,5 g gegeben werden, bewährt.

CAMPOS und Mitarbeiter (12) stellen anlässlich einer vergleichenden Untersuchung 1955 fest, dass die Sulfonamide gleichmässiger, länger anhaltend, etwas stärker, aber langsamer als die Antibiotika wirken. Hierbei ist aber zu beachten, dass ein Vergleich zu Neomycin oder Bacitracin bzw. einer Kombination beider nicht gezogen wurde.

Intestin-Euvernil, ein neueres Sulfonamid (N-4-Phthalyl-methylol-euvernil) wurde kürzlich von HARTENBACH (41) erprobt. Bei oraler Gabe wird es nur zu etwa 10 % aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert. Die Magen-Darmwirkung soll auf die am N-4 eingeführte Phthalylgruppe zurückzuführen sein. Nach HARTENBACH bewirkt die Methylolgruppe eine Steigerung des bakteriostatischen und bakteriziden Effektes. Zum Zwecke der "Darmsterilisation" gab HARTENBACH 8 bis 15 g Intestin-Euvernil verteilt über 4 bis 8 Tage und erreichte damit eine völlige oder nahezu völlige Keimfreiheit. Die geplante Operation wurde in zwei Fällen erst einige Tage nach Medikationsende durchgeführt und soll dann noch in die Phase der Keimhemmung fallen. Den Ergebnissen von HARTENBACH wird von HOLLE und Mitarbeiter (48) widersprochen. Insbesondere zweifeln letztere daran, dass die Operation mehrere Tage nach Abschluss der vorbereitenden Medikation noch in die Keimhemmungsphase fällt.

B.) Mit einem Antibiotikum

1.) Penicillin hat sich nach TURELL (112) und anderen zur "Darmsterilisation" als nicht geeignet erwiesen, da es die gramnegativen Erreger des Dickdarmbereiches nicht angreift. SCHWEINBURG und Mitarbeiter (101) führten 1951 vergleichende Hundeversuche durch, bei denen künstlich eine Peritonitis gesetzt wurde. 90 % der Kontrolltiere starben. Von den Tieren, die präoperativ oral Aureomycin erhalten hatten, starben 75 %; von denen, die orales Aureomycin postoperativ bekamen, nur 66 %; aber von den Tieren, die postoperativ intramuskulär Penicillin erhielten, starben 70 % der Versuchstiere. YEAGER und Mitarbeiter (120) erklären die Erfolge

von Penicillin bei einer Peritonitis durch die Kontrolle einer Sekundärinfektion. ALTEMEIER (2) hat gezeigt, dass Kulturen von E.coli oder B.pyocyaneus die Aktivität des Penicillins zerstören. Dieser Befund basiert auf der Entdeckung der Penicillinase durch ABRAHAM und CHAIN (15). Der Auffassung von KIMMIG (57), dass Staphylokokken in vivo unter Einwirkung von Penicillin Penicillinase bilden und damit gegen Penicillin resistent werden können, steht die von CHAIN (15) entgegen, dass es sich in solchen Fällen darum handelt, dass diejenigen Staphylokokken, die keine Penicillinase bilden, herausgeschossen wurden und die anderen übrig bleiben. Eine Resistenzentwicklung von Erregern gegen Penicillin in vivo wird von CHAIN abgelehnt. Über die Nebenwirkungen des Penicillins berichten u.a. zusammenfassend SCHIRDUAN (97) und SCHUPPLY (99).

2.) Streptomycin wurde von ZINTEL und Mitarbeitern (124) 1947 zur "Darmsterilisation" eingeführt. Diese verglichen die Wirkung von Succinylsulfathiazol und Streptomycin miteinander und stellten die grössere Wirksamkeit des Streptomycins heraus. Es wurden täglich 1 g Streptomycin für 6 bis 10 Tage an 15 Patienten ausprobiert. Weiterhin führten ZINTEL und Mitarbeiter Hunderversuche durch, bei denen experimentell eine Peritonitis bei je 15 Tieren in 3 Gruppen gesetzt wurde. Die erste Gruppe diente als Kontrolle und erhielt keinerlei Medikation, sie durften sofort nach der Operation Wasser trinken und am ersten postoperativen Tage essen. Die zweite Gruppe wurde mit Streptomycin behandelt, während die dritte Gruppe mit lokaler Anwendung von Sulfanilamidkristallen in die Peritonealhöhle intraoperationem und mit Penicillin intramuskulär postoperationem angegangen wurde. Als Massstab wurde die Überlebenszeit nach 10 Tagen genommen. Von Gruppe I überlebten 6,6 % die 10-Tage-Grenze, von Gruppe II 26,6 % und von Gruppe III 40 %. ROWE und Mitarbeiter (94) haben bei Anwendung von Sulfathalid das Auftreten resistenter Keime nicht beobachtet, jedoch bei Patienten, die lediglich Streptomycin erhielten. Die Resistenz einzelner Erreger trat besonders in einer Versuchsreihe, bei der die Patienten täglich nur 0,5 g Streptomycin erhielten, auf. Auch die kombinierte Verwendung beider

Medikamente konnte dieses Phänomen nicht ganz verhindern. In einem Falle verursachte ein coliformer Erreger, der präoperativ resistent gegen beide Drogen wurde, postoperativ eine Peritonitis, die tödlich ausging. Auf der Grundlage dieser Versuche raten ROWE und Mitarbeiter von einer alleinigen Verwendung des Streptomycins zur Darmsterilisation ab und stehen damit in Einklang mit ZENKER und GROLL (122), PULASKI (89, 90), LOCKWOOD (67), NIKISCHIN (75), POTH (85), HEILMEYER (42), TURELL und Mitarbeitern (112) und OESTERN (78). PULASKI und Mitarbeiter (90) erprobten 1950 Streptomycin bei Gesunden und Kranken. Versuche an 24 Gesunden und 20 Patienten mit Kolonläsionen zeigten, dass Streptomycin allein und in einer täglichen oralen Dosierung von 0,5 g 4 mal täglich nach 2 bis 4 Tagen die coliformen Erreger zum Verschwinden bringt, fäkale Kokken, Clostridien und Hefen werden dagegen nicht unterdrückt und das Wachstum von Aerobakterien nur unvollständig gemindert. Durch die Entwicklung einer Resistenz gegen Streptomycin kann mit diesem allein eine maximale Unterdrückung der Dickdarmflora nicht länger als 4 bis 6 Tage aufrecht erhalten werden. Wichtig erscheint PULASKI's Feststellung, dass, ganz gleichgültig, welches Chemotherapeutikum oder Antibiotikum verwendet wird, eine maximale Unterdrückung der Bakterienflora beim Kolonkranken gegenüber dem Gesunden erst 24 bis 48 Stunden später eintritt.

JAWETZ (52) berichtet 1950, dass Streptomycin auf Enterokokken selbst in einer Konzentration von 25 bis 500 Gamma pro ccm und nach langer Einwirkungszeit bei 37° C nicht die gesamte Enterokokkenpopulation zum Absterben bringen konnte.

HEIN (43) berichtet 1956 über Versuche an Dyspepsiecoli, wobei Streptomycin am unsichersten wirkte.

3.) Polymyxin. Nach STANSLY (108) ist die Anwendung der Polymyxine wegen ihrer Nebenwirkungen bei parenteraler Gabe auf die Lokalanwendung, wie z.B. die "Darmsterilisation", beschränkt. PULASKI und Mitarbeiter (90) geben an, dass Polymyxin-B in einer täglichen Gesamtdosis von 200 bis 400 mg alle coliformen Erreger, ausgenommen Proteus, genau so schnell wie Streptomycin vertreibt.

JAWETZ (53) berichtet, dass Polymyxin-B von den mukösen Mem-

branen oder Wunden nur geringfügig absorbiert wird. Als alleiniges Mittel kommt es zur intestinalen Keimverdrängung nicht in Betracht.

4.) Bacitracin wurde 1945 von MELENEY isoliert. Nach TURELL und Mitarbeitern (112) wirkt Bacitracin gegen Clostridien und Streptokokken im Kolon besser als Neomycin, dagegen ist es gegen gramnegative Erreger dem Neomycin unterlegen. MELENEY (71) verspricht sich daher von einer Kombination, bestehend aus Bacitracin und Neomycin, mehr, als von jedem dieser beiden Antibiotika allein. Auch FOG (34) schreibt 1954, dass sich Bacitracin und Neomycin in geradezu idealer Weise in ihren Wirkungsspektren ergänzen. Über die Anwendung von Bacitracin zusammen mit anderen Mitteln (JAWETZ und BIER-LAN, FOG, MORITSCH) wird weiter unten berichtet.

5.) Neomycin. Nach WAKSMAN und LeCHEVALIER (114), POTH (85), JAWETZ (54), PULASKI (89), WAISBREN (113), BAUER (8), TURELL (112), SCHÜLER (98), MORITSCH (73), FOG (35) ist per os gegebenes Neomycin wirksam gegen Proteus, Coli, Staphylokokken und Clostridien; nach TURELL (112) bedingt wirksam gegen Erreger der Shigella-Gruppe, womit POTH (85) aber nicht übereinstimmt. Nach WAISBREN (113) ist Neomycin in vitro am wirksamsten gegen Aerobakter aerogenes, Pseudomonas, Micrococcus pyogenes und Salmonella. Obwohl nur etwa 37 % der Pseudomonasstämmen durch Neomycin angegriffen werden, ist dieses nach WAISBREN (113) zur Zeit das beste Mittel gegen diesen Erreger. WAISBREN stellt weiterhin heraus, dass Neomycin in erster Linie bakterizid und erst in zweiter Linie bakteriostatisch wirkt. Diejenige Neomycinkonzentration, die das Wachstum der Erreger aufhält, ist üblicherweise identisch mit derjenigen, die die Erreger zu töten vermag. In über 400 pathogenen Stämmen von M.pyogenes fand WAISBREN nur einen gegen Neomycin resistenten Stamm.

In ungefähr 10 % der Fälle ist Neomycin unwirksam gegen Aerobakter aerogenes (POTH (84)). DAVIS und Mitarbeiter (17) berichten 1954 über die alleinige Anwendung von Neomycin zur Dickdarmvorbereitung. 25 Patienten erhielten präoperativ für 24 Stunden je 1 g Neomycin alle 4 Stunden. Weitere 25 Personen erhielten eine einmalige Dosis von 4 g Neomycin 24 Stun-

den vor der Operation. von diesen waren 11 Personen völlig gesund und unterzogen sich freiwillig diesen Versuchen. Bei allen Patienten wurde präoperativ eine gründliche Dickdarmentleerung vorgenommen. Als Ergebnis der vergleichenden Untersuchungen wird von DAVIS und Mitarbeitern konstatiert, dass Neomycin sowohl in einer Einzeldosis von 4 g als auch in kleineren Dosen während der letzten 24 präoperativen Stunden gegeben werden kann. Unerwünschte Nebenwirkungen und die Entwicklung resistenter Keime wurden nicht beobachtet. Das Überwuchern von Hefen und Pilzen war unbedeutend. Der Feststellung, dass Neomycin auch eine Verflüssigung des Stuhles bewirkt, wird von MANN und Mitarbeitern (68) jedoch widersprochen. MANN und Mitarbeiter berichten gleichfalls 1954 über die alleinige Anwendung von Neomycin 24 Stunden vor der geplanten Operation. Eine Gruppe von 17 Patienten erhielt stündlich 1 g Neomycin für 4 Dosen und danach alle 4 Stunden 1 g Neomycin bis zum Ablauf von 24 Stunden. Postoperativ wurden keine Antibiotika gegeben. Eine weitere Gruppe von 17 Patienten wurde wie oben vorbereitet, bekam aber postoperativ 2 mal täglich 400 000 E. Procain-Penicillin zusammen mit je 0,25 g Streptomycin und Dihydrostreptomycin. Bei 2 Patienten der letzteren Gruppe entwickelte sich postoperativ eine Staphylokokken-Enterokolitis. Aus diesem Grunde raten MANN und Mitarbeiter von einer routinemässigen postoperativen Anwendung der Antibiotika ab. ROWLANDS und Mitarbeiter (95) berichten 1955 über die Verwendung von Neomycin zur präoperativen Keimverminderung und vergleichen dabei die Wirkung von 2 verschiedenen Dosierungen. Gruppe A (14 Patienten) erhielt 24 Stunden vor der geplanten Operation alle vier Stunden 1 g Neomycin per os, insgesamt 6 g. Gruppe B (21 Patienten) erhielt stündlich 1 g Neomycin 4 mal, gefolgt von 1 g Neomycin alle 4 Stunden bis zum Ablauf von 24 Stunden. Gruppe B erhielt eine Gesamtdosis von 9 g. Von den Abstrichen, die während der Operation zur bakteriologischen Untersuchung entnommen wurden, waren bei Gruppe A 29 % steril, bei Gruppe B 45 %. In keinem Falle sprach ein Erreger nach Vorbereitung mit Neomycin schlechter auf dieses Mittel an als vor Beginn der Behandlung. Eine Staphylokokken-Enterokolitis oder andere Nebenwirkungen wurden in keinem dieser 35 Fälle beobachtet. Wird Neomycin per os gegeben, so kann

es nach POTH (85) zu einem Überwachsen der Hefen kommen. In einer anderen Arbeit rät POTH (84) deshalb von der alleinigen Anwendung von Neomycin zum Zwecke der "Darmsterilisation" ab und kombiniert es mit Phthalylsulfathiazol; etwas später kombiniert er Neomycin mit Sulfathalidin (85).

Die obigen Verfasser erwähnen auch meist die Nebenwirkungen des Neomycins, das parenteral gegeben hauptsächlich oto- und nephrotoxisch ist. Bei oraler Anwendung haben sich bisher keinerlei Nebenwirkungen ergeben, wenn man von der Möglichkeit des Überwachsens der Hefen absieht. Um auch diese Komponente auszuschalten, verwenden ANDINA und ALLEMANN neuerdings ein Präparat, das unter anderem auch einen fungiziden Bestandteil enthält (4, 5). Die Notwendigkeit dieser Massnahme erscheint jedoch nicht unbedingt gegeben zu sein, denn DIMMLING und Mitarbeiter (26) berichten ihrerseits 1956 über Neomycinversuche im Rahmen dieses Themas und stellen die schnelle und gute Regeneration der Darmflora nach kurzzeitiger Verwendung von Neomycin heraus. COHN und LONGACRE (16) betrachten sogar das Auftreten von Hefen als Massstab für den Wirkungsgrad ihrer Methode, wie dies an anderer Stelle ausgeführt ist.

6.) Chloromycetin (Chloramphenicol). PULASKI und Mitarbeiter (90) fanden 1950 Chloromycetin bei einer täglichen Dosierung von 2 g für die präoperative "Darmsterilisation" ungeeignet. Chloromycetin allein hatte nach JAWETZ (52) keinen eindeutigen Effekt auf eine Enterokokkenpopulation. FOG (33) stellt 1953 fest, dass Chloromycetin im Vergleich zu Phthalylsulfathiazol, Terramycin, Streptomycin und verschiedenen Kombinationen dieser Mittel die geringste Wirkung zeigte. POTH (85) lehnt 1954 Chloromycetin wegen seiner geringen Aktivität, schnellen Absorption und weil es zu toxisch ist, ebenfalls ab. TURELL und Mitarbeiter (112) geben in ihrer Arbeit von 1955 an, dass Chloromycetin als intestinales Antiseptikum in den letzten Jahren nicht benutzt wurde. Sie weisen darauf hin, dass Chloromycetin eine Nitrophenolverbindung ist, die bekanntlich Granulocytopenie, Agranulocytose und eine tödliche aplastische Anämie verursachen kann. Nach KIMMIG (58) berichtet die amerikanische Literatur bis 1953 über 250 Todesfälle nach Agranulozytosen, allerdings auf über 100 000 Behandelte.

LINDER (66) glaubt bei kurzfristiger Gabe von Chloromycetin nicht an Nebenwirkungen und hat auch keine beobachtet (1955).

7.) Aureomycin. DEARING und HEILMAN (18) geben 1950 täglich 4 mal 750 mg Aureomycin für 3 bis 4 Tage und stellten im Vergleich zu Streptomycin, Sulfathalidin und Sulfasuxidin die überlegene Wirkung des Aureomycins heraus. Aureomycin vernichtet nach ihren Angaben alle kultivierbaren Bakterien des Dickdarmes, ausgenommen Proteus und Pseudomonas. SCHWEINBURG und Mitarbeiter (101) stellten 1951 anhand von Hunderversuchen ebenfalls die bessere Wirksamkeit von Aureomycin, verglichen mit Sulfathalidin und Streptomycin, gegen die normale intestinale Bakterienflora fest. 1951 empfiehlt PULASKI (91) im Rahmen einer Übersicht Aureomycin in einer täglichen Dosierung von 2 g für 3 bis 5 Tage. In einer späteren Arbeit (1954) empfiehlt PULASKI (86) neben anderen Mitteln die Verwendung von Aureomycin zur präoperativen "Darmsterilisation" in täglichen Dosen von 3 bis 4 g für 3 Tage. Nach seinen Angaben entwickeln sich jedoch nach 5 bis 7 Tagen resistente Stämme und vor allem überwuchern die Monilia dermassen, dass sie die Zählung vor Beginn der Therapie bei weitem überschreiten. HUGHES (50) empfiehlt 1952 die Anwendung von 4 mal täglich 750 mg Aureomycin per os für 5 Tage und hält es für das seinerzeit beste Mittel zur Keimverminderung im Dickdarm. HOLLENBACH und FENNER (49) kamen 1952 mit Aureomycin allein zu nicht sehr eindrucksvollen Ergebnissen. POTH (85) lehnt es 1954 wegen seiner geringen Aktivität, schnellen Absorption und des schnellen Auftretens enterotoxischer Staphylokokken ab. LAZAR (64) schreibt 1956, dass er 6-stündlich 250 mg für 6 Tage gibt und hat im Vergleich zum Streptomycin, abgesehen von der peroralen Verabfolgung (Streptomycin wurde in Ungarn offensichtlich parenteral zum gleichen Zweck verwendet), keinen wesentlichen Unterschied gesehen. OESTERN (78) lehnt 1956 die Verwendung der Tetracycline zur präoperativen Keimverminderung ab. ROSANOVA (93) berichtet 1949 erstmalig über das Auftreten eines Aureomycin-Exanthems. Über das Auftreten aureomycinresistenter Keime berichtet 1954 unter anderen PEZOLD (80).

8.) Terramycin. Nach DiCAPRIO und RANTZ (25) tritt eine erhebliche Reduktion der Bakterienflora bei täglichen oralen Gaben von 3,0 g Terramycin nach 36 bis 48 Stunden auf; sie halten es deshalb zur "Darmsterilisation" für geeignet. PULASKI (91) schlägt 1951 eine tägliche Gabe von 2 g Terramycin für 3 bis 5 Tage vor. DEARING und NEEDHAM (19) raten 1951 zu 4 mal täglich 750 mg Terramycin für 3 bis 3 1/2 Tage präoperativ. Neben anderen Mitteln empfiehlt PULASKI (89) Terramycin 1954 in täglichen Dosen von 3 bis 4 g für 3 Tage. POTH (85) möchte es allein jedoch nicht verwenden (1954) und hält selbst eine Kombination mit Neomycin, hauptsächlich wegen der Möglichkeit des Auftretens resistenter Staphylokokken, für zweifelhaft. Nach TURELL (112) ist die Wirksamkeit von Terramycin gegen Clostridien, Streptokokken und coliforme Bakterien besonders hervorzuheben, es verbleiben jedoch resistente Hefen, *Candida albicans* und Staphylokokken. *E.coli* und *Aerobacter aerogenes* verschwinden am schnellsten, treten jedoch nach Absetzen des Antibiotikums schnell wieder auf. LAZAR (64) verwendete in Ungarn 1956 ebenfalls Terramycin in einer täglichen Dosierung von 6-stündlich 250 mg für 6 Tage. Die Ergebnisse damit waren denen mit Aureomycin vom gleichen Verfasser gleichlautend. CAMPOS und Mitarbeiter (12) geben 1955 2 g Terramycin täglich und berichten über unzufriedenstellende Ergebnisse. Die untere Wirkungsgrenze für Terramycin wird mit täglich 4 g festgesetzt. OESTERN (78) lehnt 1956 Terramycin zur "Darmsterilisation" ab. Nach DEARING, NEEDHAM und MANN (20) sowie WITTE und DIRNBERGER (117) hat Terramycin keinen Einfluss auf die Blutgerinnung.

9.) Achromycin. WOOD und Mitarbeiter (118) untersuchten die Serumkonzentration von Achromycin nach oraler Verabfolgung und veröffentlichten ihre Ergebnisse 1954. Beachtenswert erscheint die Feststellung von WOOD und Mitarbeitern, dass, abgesehen von gelegentlichem Durchfall oder Erbrechen (von 184 Patienten bekamen je 5 Durchfall und 5 Erbrechen), keine Nebenwirkungen festgestellt wurden. Für Staphylokokken, Coliforme, *Pseudomonas aeruginosa* und Proteusarten bestand jedoch bei Einsetzen der Achromycintherapie die Tendenz, bestehen zu bleiben oder sogar erst aufzutreten. Nach SCHWARTING (100) ist das antibakterielle Wirkungsspek-

trum von Achromycin mit dem der beiden anderen Tetracycline identisch, jedoch ist Achromycin wesentlich stabiler und sollte daher in Zukunft als Repräsentant der Tetracyclingruppe bei Resistenzbestimmungen verwandt werden. Die Erfahrungen von SCHWARTING (100) stellen einen Beweis für die Richtigkeit der auch im Jahre 1954 veröffentlichten Ergebnisse von FINLAND und Mitarbeitern (31) dar, die als erste ihre Erfahrungen mit Achromycin veröffentlichten und feststellten, dass zwischen allen drei Tetracyclinen eine gekreuzte Resistenz besteht. TURELL und Mitarbeiter (112) raten von einer alleinigen Verwendung des Achromycin zur "Darmsterilisation" ab und von POTH (85) kann wohl das gleiche angenommen werden, zumal er sich in einer 1954 erschienenen Arbeit gegen die alleinige Anwendung anderer Tetracycline ausspricht. DIMMLING und Mitarbeiter (26) gaben 1956 einer Gruppe von 7 Patienten je 3 g Achromycin täglich für die Dauer von 3 Tagen bzw. 1 g Achromycin täglich für 4 Tage. Bei einer Gesamtgabe von 9 g Achromycin erreichten sie eine Keimreduktion auf 1/18 bis 1/96 der Kontrollmenge. Der Eintritt der Erregerminima war jedoch stark schwankend, sodass sie für den praktischen Gebrauch den 3. Tag nach begonnener Medikation, jedoch mit Einschränkung, als Operationstermin angeben. Bei einer Gesamtdosis von 4 g Achromycin erreichten sie nur eine Keimreduktion auf 1/9 bzw. 1/21. Resistente Stämme traten bei den Versuchen von DIMMLING und Mitarbeitern bei der Staphylokokkengruppe, den Coli und Enterokokken auf. Die Keimregeneration war postoperativ sehr gut. Auf der Grundlage dieser Versuche und vergleichender Untersuchungen mit anderen Mitteln empfehlen DIMMLING und Mitarbeiter, sowie HOLLE und Mitarbeiter (48) nicht die alleinige Anwendung von Achromycin zur Keimverminderung im Dickdarm, sondern kombinieren es anderweitig, teils mit Neomycin und teils mit Intestin-Euvernil.

10.) Erythromycin hat nach HAIGHT und FINLAND (40), sowie FURELL und Mitarbeitern (112) ein dem Penicillin sehr ähnliches Spektrum und ist hauptsächlich gegen grampositive Erreger wirksam, jedoch nicht gegen gramnegative. Beachtenswert erscheint die Feststellung von HAIGHT und FINLAND (40), dass erythromycinresistente gramnegative Bazillen keinerlei erythromycinvernichtende Substanzen produzierten. Bezogen auf unsere speziellen Interessen ist es wirksam gegen Strep-

Staphylococcus faecalis, Streptococcus pyogenes, Micrococcus pyogenes und Clostridien. Escherichia coli, Aerobacter aerogenes und Candida albicans dagegen sind resistent gegen Erythromycin. Als alleiniges Mittel zur Darmsterilisation ist Erythromycin wegen seiner Unwirksamkeit gegen E.coli ungeeignet. Über die Kombination mit Neomycin, sowie seine Verwendung zur Bekämpfung einer möglicherweise postoperativ auftretenden Staphylokokken-Enterokolitis wird in einem späteren Kapitel eingegangen. Weder PULASKI (89, 91) noch POLE (85) erwähnen Erythromycin als Mittel zur präoperativen Keimverminderung des Dickdarmes. SMITH und Mitarbeiter (103) stellten fest, dass eine hohe Magenazidität Erythromycin zerstört und somit eine Resorption verhindert. Nach DENNIG und LIEWALD (24) muss Erythromycin mit einem säurebeständigen Stoff überzogen werden, da es sonst vom Magensaft angegriffen wird. Auch SIEVERS (102) schreibt 1955, dass Erythromycin anscheinend die normale Coliflora nicht angreift, während die Tetracycline gerade hierdurch gelegentlich zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Von einer planlosen Anwendung des Erythromycins wird von SIEVERS (102) und SPITZY (107) abgeraten, um nicht unnötig die Resistenzentwicklung dagegen zu fördern. FORFAR und Mitarbeiter (36) isolierten 1955 von 30 Säuglingsstühlen E.coli und testeten diese gegen 50 µg/ccm Erythromycin. Alle Coli zeigten sich bei diesen Versuchen resistent gegenüber Erythromycin.

11.) Carbomycin ist nach SPITZY (107) sowie TURELL und Mitarbeitern (112) dem Erythromycin und somit dem Penicillin in seinem Wirkungsspektrum ähnlich. Es ist allein nicht zur präoperativen Keimverminderung des Dickdarmes geeignet. In Kombination mit Neomycin ist es theoretisch - wie auch das Erythromycin - geeignet. Als Mittel zur Bekämpfung einer Staphylokokken-Enterokolitis ist es für uns von Interesse, worauf unter dem entsprechenden Kapitel eingegangen wird. Nach SPITZY (107) zeigt Carbomycin gekreuzte Resistenz mit Erythromycin.

12.) Tyrothricin kommt nach LAMMERS und DÖRNER (62) sowie FARGEL (30) wegen seiner Nebenwirkungen bei parenteraler Gabe nur für die Lokalanwendung in Betracht. Hinweise in

der deutschen oder amerikanischen Literatur über seine Verwendung zur präoperativen Keimreduktion des Dickdarmes wurden nicht gefunden. Nach Auskunft der Herstellerfirma in Deutschland gibt es darüber auch keine Arbeiten.

C.) Mit Sulfonamiden und Antibiotika gleichzeitig

ROWE und Mitarbeiter (94) berichteten 1948 über vergleichende Versuche mit Sulfathalidin und Streptomycin, sowie Kombination beider Mittel an Patienten, die entweder an einem Rektum- oder Koloncarcinom litten. Als Massstab des Behandlungserfolges wurde die durchschnittliche fäkale Coliformzählung genommen bzw. deren Rückgang um 99,99 %.

0,1 g Sulfathalidin/kg täglich bewirkte einen Rückgang der Coliformzählung um 99,99 % in 3 1/2 Tagen. Mit 2 g Streptomycin per os täglich wurde das gleiche Ergebnis in 2 Tagen und mit einer Kombination beider Behandlungsmethoden bereits nach 24 Stunden erreicht. Auf Grund dieser Versuche wurde ein Vorbereitungsprogramm mit täglichen Gaben von Sulfathalidin für 5 bis 7 Tage und zusätzlich 48 Stunden vor der Operation täglich Streptomycin für versuchenswert gehalten. Die folgende Tabelle soll die Ausführungen zur Arbeit von ROWE und Mitarbeitern ergänzen:

Durchschnittliche Coliformzählungen

- I = 0,1 g Sulfathalidin/kg täglich
 II = täglich 2 g Streptomycin
 III = täglich 2 g Streptomycin und 0,1 g Sulfathalidin/kg

Nach									
Std.:	0	12	24	36	48	60	72	84	96
I	8×10^7	-	10^5	-	10^4	-	-	1250	0
II	10^7	10^5	10^4	5×10^3	1250	0	-	-	-
III	3×10^7	-	1250	0	-	-	-	-	-

1950 berichteten ZENKER und GROLT (122) über die Verwendung von Formo-Cibazol und Beigabe von Streptomycin. Am ersten Tage erhielten die Patienten 15 g Formo-Cibazol, am zweiten Tage 12 g und am dritten bis siebenten Tage je 9 g per os.

An den letzten beiden präoperativen Tagen wurden noch täglich 2 g Streptomycin in Wasser aufgelöst und verteilt auf 6 Dosen per os gegeben. Kam aus irgendwelchen Gründen eine Streptomycinbeigabe nicht in Betracht, so wurden von ZENKER und GROLL täglich 0,25 g/kg Formo-Cibazol verabreicht. Hinzu kamen noch andere Massnahmen, wie die Gabe leicht resorbierbarer Sulfonamide am Tage vor der Operation, die Anwendung verschieden zusammengesetzter Lösungen intraoperationem in die Bauchhöhle, sowie die postoperative Gabe von Chemotherapeutika und Antibiotika.

POTH und Mitarbeiter (87) empfehlen bereits 1951 die Anwendung von Neomycin zusammen mit Phthalylsulfathiazol. Vorausgesetzt, dass keine Obstruktion vorliegt, wurde folgendes Schema vorgeschlagen: 1 g Neomycinsulfat zusammen mit 1,5 g Phthalylsulfathiazol per os alle 4 Stunden. Die Behandlung soll drei Tage umfassen. POTH (87) schreibt aber bereits, dass kürzere Vorbereitungszeiten anscheinend auch ausreichend sind. Sollte eine Vorbehandlung nach dieser Methode nicht möglich sein, so wird empfohlen, den Darm von Stuhl und Gas zu entleeren und eine Neomycinlösung in das Lumen zu injizieren.

HOLLENBACH und FENNER (49) berichten 1952 über die Anwendung von Taleudron allein und zusammen mit Streptomycin. Bei Anwendung letzterer Methode konnten die Verfasser in einer Reihe von 6 Patienten bei allen Sterilität des Darmes erreichen. Unter der hier genannten Sterilität verstehen HOLLENBACH und FENNER das Vorhandensein von weniger als 100 Keimen pro Gramm Stuhl. Eine Verminderung der Darmflora auf weniger als 100 000 Keime pro Gramm Stuhl wird von ihnen für ausreichend gehalten.

OCHSNER (77) stellt in einer Übersichtsarbeit über die Fortschritte der Kolonchirurgie 1954 die Kombination von Sulfathalidin oder Sulfasuxidin mit Neomycin heraus. Als Vorbereitungsprogramm schlägt er vor, 4 mal täglich 2 g Sulfathalidin für 3 bis 4 Tage und während der letzten 24 Stunden vor der Operation 1 g Neomycin alle 4 Stunden zu geben. Etwas später, jedoch ebenfalls 1954, gibt POTH (85) eine Übersicht über die intestinalen Antiseptika, in der ebenfalls Sulfathalidin mit Neomycin als die derzeit beste Kombination herausgestellt wird. Für die klinische Anwendung teilt er

seine Patienten in drei Gruppen ein und kommt dabei zu folgenden Vorbereitungsprogrammen:

I. Patienten ohne Obstruktion:

- 1.) Um 13 Uhr: 60 ccm Rizinusöl, 1 g Neomycin
und 1,5 g Sulfathalidin per os.
- 2.) Um 14, 15, 16, 20, 24, 4 und 8 Uhr:
je 1 g Neomycin
und 1,5 g Sulfathalidin per os.
- 3.) Um 9 Uhr: Operation.

POTH schreibt dazu, dass erwartet werden kann, dass der dritte Stuhl nach dem Rizinusöl und Antibiotikagaben, der üblicherweise innerhalb 3 Stunden passiert, nur noch wenige Keime enthält oder steril ist.

II. Patienten mit teilweiser Obstruktion, bei denen ein Abführen nicht zulässig ist:

Magensaugung bis Dekompression erreicht ist und Winde abgehen. Danach werden alle 4 Stunden für mindestens 24 Stunden, oder bis optimale mechanische Vorbereitung erreicht ist, 1 g Neomycin zusammen mit 1,5 g Sulfathalidin gegeben. Dieses Vorbereitungsprogramm dauert üblicherweise 3 Tage.

III. Patienten, die sofort einer Notfalloperation unterzogen werden:

Hierbei handelt es sich also um Patienten, bei denen eine präoperative Dekompression oder Massnahmen zur Verminderung der Bakterienflora nicht unternommen werden können, wie dies bei Perforationen des Dickdarmes durch Schuss-, Stichverletzungen und durch Verkehrsunfälle und dergleichen der Fall ist, sowie um solche Patienten, die mit einer akuten Obstruktion mit oder ohne Nekrose oder Perforation des Dickdarmes zur Klinikaufnahme kommen. Nach Eröffnung des Bauches wird die freie Flüssigkeit abgesaugt und die Peritonealhöhle mit 200 bis 300 ccm einer 1 %-igen Neomycinlösung gespült. Diese Menge verursacht keine akuten toxischen Symptome, weil sie zu gering ist und ausserdem zu einem grossen Teil wieder abgesaugt wird. Innerhalb von 30 Minuten werden durch diese hochbakterizide Lösung nahezu alle Keime zerstört. Da

nahezu die gesamte Menge dieser Lösung während der Operation verlustig geht, werden nochmals 1000 ccm einer 1 %-igen Neomycinlösung in die Peritonealhöhle, und zwar unmittelbar vor deren Verschluss, instilliert. Der Wert dieser Methode wird durch die Tatsache erhärtet, dass eine 10 %-ige Stuhlaufschwemmung für alle praktischen Zwecke durch eine 1/2 %-ige Neomycinlösung innerhalb von 30 Minuten sterilisiert und innerhalb von 5 Minuten zu 99 % keimfrei gemacht wird. Sollte der Dickdarm durchlöchert sein, so werden die Löcher durch die betreffenden Methoden geschlossen und in das Lumen eine 1 %-ige Neomycinlösung gegeben. Häufig ist es wünschenswert, sowohl den Dickdarm als auch den Dünndarm mit dieser Lösung anzufüllen, wozu Mengen von 1000 ccm zur Anwendung kommen, die durch die Dickdarmwand hindurch injiziert werden. Normalerweise wird die Lösung proximal instilliert und kann sich dann nach distal zu ausbreiten. Bei Kindern muss der Anästhesist sofort mit der Magensaugung beginnen, wenn die Lösung instilliert wird, da eine geringe Menge rückwärts zum Magen läuft und erbrochen wird.

FOG (33) berichtet 1953 über vergleichende Untersuchungen mit Phthalylsulfathiazol, Terramycin, Streptomycin und Chloromycetin allein und in verschiedenen Kombinationen. Eine Sulfoamid-Antibiotikamischung wird jedoch nicht empfohlen. 1953 empfiehlt FOTH (84) nochmals die Anwendung einer Mischung von Phthalylsulfathiazol mit Neomycin und betont dabei ausdrücklich, dass Neomycin noch genau so wirksam sei, wie im Dezember 1949, als es erstmals verwandt wurde.

Aus einer vergleichenden Arbeit von CAMPOS und Mitarbeitern (12) aus dem Jahre 1955 ist zu ersehen, dass Sulfathalidin mit Aureomycin am besten, schnellsten, tiefsten und längsten anhaltend auf die gramnegative intestinale Flora wirken soll. Über einen Vergleich mit Neomycin wird in diesem Zusammenhang jedoch nicht berichtet.

ANDINA und ALLEMANN (4) empfehlen 1955 ein neues Präparat, das pro Tablette 166 mg Neomycinsulfat, 126 mg Phthalylsulfathiazol, 126 mg Formolsulfathiazol, 110 mg Methylparaoxybenzoat und 56 mg Propylparaoxybenzoat enthält. Die letzten beiden

Stoffe sind als pilzhemmende Mittel beigegeben. Kinder erhalten Tabletten, die jeweils die Hälfte der aufgeführten Mengen enthalten. Bei in vitro Prüfungen kamen ANDINA und ALLEMANN zu folgenden Ergebnissen:

I = Neomycin

II = Neomycin + Sulfa

III = Neomycin + Sulfa + pilzhemmende Mittel

Bei Ver- Es wurden 10^2 Erreger der folgenden Typen gefunden
wendung nach (in Stunden):

von:	Entero- kokken	Coli	Proteus	Hefen
I	mehr als 24	10	6	Anstieg nach 18 Stunden
II	8	6	4	Anstieg nach 10 Stunden
III	8	4	2	unter 10^2 und sogar Abfall auf Null

Die Vorbereitung des Patienten dauert 3 Tage. Am vierten oder fünften Tage kann operiert werden. Das Vorbereitungsprogramm von ANDINA und ALLEMANN (4) sieht folgendermassen aus:

Am Vortage morgens nüchtern Rizinusöl. Vom abgehenden Stuhl wird eine bakteriologische Untersuchung einschliesslich Resistenzprüfung vorgenommen. Um 18 Uhr folgt ein Reinigungseinlauf. Als Diät während der Vorbereitungszeit werden Tee, Zwieback mit Butter, Schleimsuppe, Apfelkompott, Fruchtsäfte und je nach Fall ferner ein vitamin B-Komplexpräparat sowie Vitamin K gegeben. Am ersten Behandlungstage erhalten die Patienten 3 bis 4 mal 2 Tabletten obiger Zusammensetzung mit Tee oder Milch. Am zweiten Tage werden 3 mal 2 Tabletten gegeben und der abgehende Stuhl wird bakteriologisch untersucht. Am dritten Tage werden nochmals 3 mal 1 bis 2 Tabletten gereicht und ebenfalls der abgehende Stuhl bakteriologisch untersucht. Am vierten oder fünften Tage wird dann die Operation durchgeführt. Bisher erhielten 108 Patienten diese Vorbereitungsart, davon wurden 60 Erwachsene genau bakteriologisch kontrolliert. Die Ergebnisse sind aus der folgenden Aufstellung ersichtlich:

Bei 60 untersuchten Patienten waren vorhanden:

	<u>Entero-</u> <u>kokken</u>	<u>Coli</u>	<u>Proteus</u>	<u>Pyocy-</u> <u>aneus</u>	<u>Hefen</u>	<u>Anaero-</u> <u>bier</u>
Vor Behandlung	60 mal	60	40	10	22	50
Nach Behandlung	0 mal	0	0	0	0	0

Nebenerscheinungen konnten bisher nicht beobachtet werden. In einer späteren Arbeit berichtet ANDINA (5) nochmals zum gleichen Thema.

LAZAR (64) berichtet 1956 über die "Darmsterilisation" in Ungarn. Er gibt 6 bis 8 Tage präoperativ 4 mal 2 Tabletten Sulfaguandin täglich und 2 mal 24 Stunden vor der Operation täglich Streptomycin. Die genaue Dosierung des Streptomycins ist nicht angegeben und anscheinend wird es dort nicht per os, sondern parenteral angewandt.

HOLLE und Mitarbeiter (48) schreiben 1956 über die Verwendung von Achromycin zusammen mit Intestin-Euvernil. Über ihre Ergebnisse wurde an anderer Stelle bereits referiert.

OESTERN (78) verwendete von 1951 bis 1955 Taleudron zusammen mit Streptomycin oder auch mit Chloromycetin. Er berichtet 1956 über seine Ergebnisse und empfiehlt für die Zukunft Neomycin mit Sulfathalidin in Anlehnung an FOTH. Taleudron wurde in täglichen Dosen von 6 g über 5 Tage gegeben, wozu 2 Tage vor der Operation noch täglich 1 g Streptomycin hinzu kamen. Den Wechsel auf die Kombination von Neomycin mit Sulfathalidin erklärt OESTERN (78) mit dem geringeren Auftreten resistenter Keime gegen Neomycin. Auch die geringfügige Resorption des Neomycins scheint bei OESTERN eine entscheidende Rolle gespielt zu haben.

D.) Kombinationen mit zwei oder mehr Antibiotika

PULASKI (90) versuchte bereits 1950 ein Präparat, das sich aus 250 mg Streptomycinsulfat, 5000 E. Bacitracin und 20 mg Polymyxin zusammensetzte. 20 Patienten erhielten 2 Tabletten 4 mal täglich und zeigten nach 36 bis 72 Stunden eine maximale Unterdrückung der intestinalen Flora. Die Wirkung war ziemlich gleich mit der einer Kombination von Streptomycin mit Glucuronolacton. Das Auftreten streptomycinresistenter Erreger konnte auch durch diese Kombination nicht unterbunden werden.

JAWETZ und BIERMAN (54) veröffentlichten 1952 ihre Versuche mit Kombinationen verschiedener Antibiotika. In einer Versuchsreihe bekamen 14 Patienten nach 2 bis 3 drogenfreien Tagen für die Dauer von 3 bis 6 Tagen täglich 400 bis 1200 mg Polymyxin-B (= 7 bis 20 mg/kg). Danach wurden 7 Patienten zusätzlich mit täglich 120 000 E. Bacitracin und die anderen 7 Patienten mit täglich 500 bis 1000 mg Neomycin behandelt. Alle Mittel wurden per os gegeben. Polymyxin und Bacitracin respektive Neomycin wurden gleichzeitig für 2 bis 4 Tage verabfolgt und dann Polymyxin abgesetzt. Bacitracin oder Neomycin wurden insgesamt für die Dauer von 7 bis 10 Tagen angewandt. Stuhlkontrollen vor, während und nach der Behandlung geben einen Einblick in den Wirkungsgrad dieser Medikation, wie es in der folgenden Tabelle aufgezeigt ist:

Die folgenden Tabellenzahlen geben die Anzahl Bakterien pro Gramm Stuhl wieder.

I = Coliforme Bakterien, II = Enterokokken, III = Anaerobier

Versuchstage:									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
I	10^7	3×10^7	3×10^7	10^7	5×10^3	5×10^2	10^2	-	-
II	10^8	-	10^8	5×10^7	10^7	10^7	10^5	10^2	-
III	-	+	+	+	+	-	+	0	0

Versuchstage:									
	9	10	11	12	13	14	15	16	17
I	10^2	10^5	10^7	5×10^7	10^8	10^6	5×10^6	10^7	10^8
II	-	10^2	-	10^2	-	10^2	10^7	-	10^7
III	-	0	+	+	+	-	-	+	-

Die Fähigkeit einer Mischung von Polymyxin-B und Neomycin, das Wachstum von Proteus aufzuhalten, wurde von JAWETZ und BIERMAN 1952 an einem Patienten gezeigt, der über mehrere Wochen täglich 2 g Aureomycin erhalten hatte und dessen Flora natürlich von Proteus überwachsen war. Sieben Tage vor Versuchsbeginn wurde Aureomycin abgesetzt. Der Patient erhielt täglich 400 mg Polymyxin-B vom 3. bis 10. Versuchstage, sowie täglich 1,0 g Neomycin vom 8. bis 15. Versuchstage. Die Stuhlkontrollen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

I = Proteus, II = Enterokokken, III = Anaerobier

P = Polymyxin-B, N = Neomycin

		Versuchstage:								
		0	1	2	3	4	5	6	7	8
P -		-	-	-	+	+	+	+	+	+
N -		-	-	-	-	-	-	-	-	+
I		10^9	10^8	10^8	-	10^8	10^6	10^6	-	10^6
II		10^{10}	10^{10}	10^{10}	-	10^9	10^9	-	-	10^9
III		-	+	-	-	+	-	-	-	-

		Versuchstage:								
		9	10	11	12	13	14	15	16	17
P +		+	+	-	-	-	-	-	-	-
N +		+	+	+	+	+	+	+	-	-
I		3×10^2	10^2	-	-	10^5	10^5	10^5	-	5×10^5
II		10^7	10^4	-	-	10^4	10^5	10^5	-	10^7
III		-	+	-	-	+	-	+	-	+

DEARING und NEEDHAM (21) verwendeten 1953 erstmals eine Kombination von Neomycin und Terramycin. Am ersten Tage wurden stündlich 1,0 g Neomycin zusammen mit 0,25 g Terramycin per os für 4 Dosen gegeben. Am 2. Tage folgten 1,5 g Neomycin zusammen mit 0,25 g Terramycin um 8, 12, 17 und 21 Uhr. Am 3. Tage morgens wurde operiert. Diese Mischung ist wirksam gegen

a.) intraluminale aerobe Bakterienpopulationen (E.coli, Aerobacter aerogenes, Strept. faecalis, Proteus, Pseudomonas)

b.) anaerobe Bakterien, wie Clostridien und Bakterioide.

Wegen der Schnelligkeit der Kolonvorbereitung wird die Möglichkeit der Entwicklung einer Enterokolitis durch Micrococcus pyogenes erheblich eingeschränkt. Ein weiterer Vorteil dieser Schnellmethode liegt nach TURELL und Mitarbeitern (112) darin, dass unvorhergesehene Kaliumverluste vermieden werden.

FOG (33) versuchte verschiedene Mittel zur "Darmsterilisation" und berichtete 1953 darüber. Als beste Kombination stellte er dabei Terramycin zusammen mit Streptomycin heraus, korrigierte aber seine Meinung anhand neuerer Experimente bereits im folgenden Jahre (34). Das schnelle Eintreten der Erreger-

resistenz gegen Streptomycin wird allerdings als Nachteil angesehen.

POTH (85) äusserte sich 1954 im Rahmen einer Übersichtsarbeit gegen die Anwendung einer Kombination von Neomycin und Terramycin und hielt dieses Vorgehen wegen des möglichen Überwucherns enterotoxischer Staphylokokken für zweifelhaft.

PULASKI (89) lehnt die alleinige Verwendung von Streptomycin, wie schon vorher (90) erwähnt, ab und empfiehlt 1954 nochmals eine Kombination von Streptomycin, Polymyxin-B und Bacitracin, von der 1 Tablette alle 4 Stunden für 3 Tage gegeben werden sollen. FOG (34) berichtete 1954 über eine Kombination von Neomycin und Bacitracin und erzielte damit bei einer Anzahl von Patienten bessere Ergebnisse als mit anderen Mitteln.

Nach FOG ergänzen sich die Wirkungsspektren beider Mittel zum Zwecke der Keimverminderung im Darm in geradezu idealer Weise. Von 47 Patienten erhielten 32 täglich für die Dauer von 3 bis 4 Tagen je 3 g Neomycin und Bacitracin per os. Ausser Hefen und Bacteroiden zeigten bei 81 % der Patienten die Stühle kein Wachstum. Bei 4 von 5 Versagern lag eine schwere Störung der Darmpassage vor. 9 Patienten erhielten für 3 Tage 2 g Neomycin und 1 g Bacitracin täglich. Weitere 6 Patienten erhielten täglich für 3 Tage je 1 g Neomycin und Bacitracin. Bei diesen letzten 15 Patienten war im Gegensatz zur höheren Dosierung eine Keimfreiheit nur in 44 % der Fälle erzielt worden. FOG (35) gab in einer ebenfalls im Jahre 1954 erschienenen Arbeit an, dass je 3 g Neomycin und Bacitracin täglich für die Dauer von 5 Tagen zur intestinalen Keimverminderung benutzt werden sollten.

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht der vergleichenden Versuche von FOG (35):

Die Wirkung verschiedener Antibiotika
auf die intestinale Flora

I = Phthalylsulfathiazol

II = Terramycin

III = Terramycin + Streptomycin

Bak- terien	Medi- kament	Bakterien vor der Behandlung		Bakterien während der Behandlung		Bakterien von Abstrichen wäh- rend d. Operation	
		An- zahl	%	An- zahl	%	An- zahl	%
Milchsäure- bildende Bakterien	I	17:17	100	17:17	100	10:15	67
	II	8:8	100	8:8	100	2:7	29
	III	12:13	92	12:13	92	0:13	0
Kokken	I	17:17	100	17:17	100	15:15	100
	II	7:8	88	8:8	100	1:7	14
	III	13:13	100	13:13	100	10:13	77
Sporenbil- dende Anaerobier	I	17:17	100	17:17	100	6:13	40
	II	4:8	50	4:8	50	0:7	0
	III	8:13	62	10:13	77	0:13	0
Keine Milch- säure-bilden- de Bakterien	I	3:17	18	4:17	24	3:15	20
	II	2:8	25	6:8	75	2:7	29
	III	1:13	8	6:13	46	2:13	15
Proteus	I	0:17	0	0:17	0	0:15	0
	II	0:8	0	2:8	25	2:7	29
	III	3:13	23	7:13	54	3:13	23
Gesamt	I	17:17	100	17:17	100	15:15	100
	II	8:8	100	8:8	100	5:7	71
	III	13:13	100	13:13	100	11:13	85

Die Wirkung einer Mischung
von Neomycin und Bacitracin
auf die Intestinalflora

I = 3 g Neomycin + 3 g Bacitracin täglich für 3 bis 4 Tage
(32 Patienten)

II = 1 bis 2 g Neomycin + 1 g Bacitracin täglich für 3 Tage
(15 Patienten)

Bakterien	Patienten- gruppe	Bakterien vor der Behandlung		Wachstum von Ab- strichen während der Operation	
		An- zahl	%	An- zahl	%
Milchsäure- bildende Bakterien	I	32:32	100	2:28	7
	II	15:15	100	2:14	14
Kokken	I	32:32	100	0:28	0
	II	15:15	100	1:14	7
Sporen- bildende Anaerobier	I	28:32	88	1:28	4
	II	15:15	100	0:14	0
Keine Milch- säure-bildende Bakterien	I	8:32	25	0:28	0
	II	6:15	40	1:14	7
Hefezellen	I	0:32	0	21:28	75
	II	0:15	0	7:14	50
Gesamtwachstum, I ausgenommen Hefen und Bakteroide	I	32:32	100	3:28	11
	II	15:15	100	3:14	21
Gesamtwachstum, I ausgenommen Hefezellen	I	-	-	-	-
	II	-	-	-	-

TURELL (112) gibt 1955 an, dass zur Zeit die Kombination Neomycin mit Terramycin vorgezogen wird. Nach TURELL ist auch eine Kombination von Neomycin mit Erythromycin oder Neomycin mit Carbomycin möglich. Die Patienten erhalten 4 mal täglich für 1 bis 2 Tage 1 g Neomycin zusammen mit 0,5 g Erythromycin in einer Gesamtdosis von 4 g Neomycin und 2 g Erythromycin. Damit wird eine Reduktion der gramnegativen und grampositiven intestinalen Flora von über 90 % erreicht. Staphylokokken und Streptokokken einschliesslich Enterokokken werden unterdrückt, Anaerobier und sporenbildende Bakterien stark vermindert, wogegen die Hefen, wie auch bei der Benutzung von Neomycin allein, überwuchern. Die Kombination von Neomycin und Erythromycin ergibt innerhalb 24 Stunden eine ausreichende Vorbereitung des Darmes. Ähnliche Ergebnisse werden mit Neomycin und Carbomycin zusammen erzielt. Bei dieser Kombination wird das Wachstum der Enterokokken drastisch eingeschränkt. TURELL und Mitarbeiter sprechen sich aber gegen die Anwendung von Erythromycin und Carbomycin zur "Darmsterilisation" aus, da diese beiden Antibiotika gegenwärtig die einzigen sind, die bei einer Staphylokokkeninfektion, deren Erreger gegen die anderen Antibiotika resistent sind, angewandt werden können. Er deutet jedoch die spätere Verwendungsmöglichkeit für die präoperative "Darmsterilisation" an, vorausgesetzt, dass neue Antibiotika gegen resistente Staphylokokken gefunden werden.

PETTET und Mitarbeiter (79) verwendeten Neomycin allein und im Vergleich dazu in einem anderen Krankenhaus Neomycin und Terramycin. In dem einen Krankenhaus, in dem Neomycin allein verwendet wurde, war der Gebrauch von Terramycin gänzlich unterbunden. Die Versuche wurden vom 1.1.54 bis zum 31.1.55 durchgeführt. 72 Patienten wurden vor der Operation mit Natriumphosphat vorbereitet und erhielten Neomycin; in der anderen Klinik wurden 71 Patienten ebenfalls mit Natriumphosphat vorbereitet, erhielten aber Neomycin und Terramycin. Eine Angabe der Dosierung und Verteilung der Einzeldosen fehlt. Die Ergebnisse beider Patientengruppen werden verglichen und es wird dabei festgestellt, dass, abgesehen vom Auftreten von Enterokolitiden, in der Neomycin-Terramycin-Gruppe keine wesentlichen Unterschiede bestehen. POTH's (85) ablehnende Haltung gegenüber einer Neomycin-Terramycin-Kombination wird durch die Ergebnisse von PETTET und Mitarbeitern (79) untermauert.

MORITSCH (73) verwendet eine Kombination von Neomycin und Bacitracin, die unter der Bezeichnung "NEBACETIN" im Handel ist, und berichtet 1955 darüber. Sein Vorbereitungsprogramm sieht vor, dass der Patient für 2 Tage salinische Abführmittel oder Rizinusöl erhält. 3 Tage vor der geplanten Operation werden 3 mal täglich 2 Tabletten gegeben, von denen jede 0,25 g Neomycin (1 mg = 200 bis 250 E.) und 0,25 g (= 12 500 E.) Bacitracin enthält. Ausserdem werden täglich ein Reinigungsklysma und eine Darmspülung mit einer Marbadallösung 20:300 durchgeführt. Am Operationstage wird die orale Medikation abgesetzt und für 3 bis 6 Tage Penicillin und Streptomycin parenteral und postoperativ gegeben. Genaue und laufende bakteriologische Befunde werden leider nicht angegeben. Während von einer Serie von 11 Patienten die ersten 4 gemäss obigem Schema mit täglich 0,75 g Neomycin und 0,75 g Bacitracin behandelt wurden, verdoppelte MORITSCH die Dosis bei den Patienten 5 bis 11. Er ist der gleichen Meinung wie FOG (34), dass eine tägliche Dosis von 1 g je Mittel zu gering ist, glaubt jedoch, dass je 1 1/2 g ausreichend seien. Die Verwendung höherer und wie von FOG (35) vorgeschlagener Dosen von je 3 g hält er für eine wirtschaftliche Frage. Die postoperative Behandlung mit Penicillin und Streptomycin führt MORITSCH während der nächsten 4 bis 6 postoperativen Tage durch.

DIMMLING und Mitarbeiter (26) stellen im Rahmen einer vergleichenden Untersuchung 1956 von Achromycin mit Aluminiumhydroxyd und Achromycin mit Neomycin die bessere Wirksamkeit des letzteren heraus. 7 Kranke erhielten für 3 Tage täglich 0,6 g Achromycin zusammen mit 3,0 g Neomycin bzw. 0,9 g Achromycin zusammen mit 4,5 g Neomycin. Bei der höheren Dosierung trat am 2. Tage Sterilität der Faeces auf. Die Therapie war gut verträglich. Der Operationstermin soll 48 Stunden nach Medikationsbeginn angesetzt werden. Vom 3. Tage an wurde starkes Hefewachstum, sowie eine geringe Ausbreitung von Proteus beobachtet. Die Keimregeneration war langsam. Bei der geringeren Dosierung wurde eine Keimreduktion nur auf 1/3 bis 1/15 erreicht. Der Eintritt der Erregerminima war stark schwankend und der Operationstermin kann nur mit Einschränkung auf den 2. oder 3. Tag festgesetzt werden. Als

Vorbereitungsprogramm wird vorgeschlagen, vom 2. Tage vor der Operation an nur schlackenarme Kost zu geben. Morgens werden 4 g und abends 2 g Natriumphosphat zur Stuhlverflüssigung verabfolgt, sowie morgens und abends ein Reinigungseinlauf durchgeführt. Es werden 6 mal 3 Tabletten Achromycin mit Neomycin über den Tag verteilt gegeben. Am Tage vor der Operation werden morgens und abends ein Reinigungseinlauf durchgeführt und ansonsten die gleiche Tablettenmenge wie am Vortage gegeben. Am Operationstage wird morgens um 6 Uhr ein Darmrohr eingelegt und die Flüssigkeitsaspiration bis zur Operation fortgesetzt.

COHN und LONGACRE (16) berichten 1956 ebenfalls und zeitlich vor DJMMING (26) über die Anwendung von Achromycin zusammen mit Neomycin zur präoperativen Vorbereitung des Kolons. Folgendes Standard-Vorbereitungsprogramm wird an ihrer Klinik durchgeführt: Schlackenarme Kost, tägliche Einläufe, Abführmittel am 1. Tage, an dem Achromycin und Neomycin gegeben werden. Jede Tablette enthält 50 mg Achromycin und 250 mg Neomycin. Für die ersten 4 Stunden werden stündlich 4 Tabletten gegeben, dann folgen alle 6 Stunden 4 Tabletten bis zu einer Gesamtzubereitungszeit von 72 Stunden. An 7 Patienten wurden genaue bakteriologische Kontrollen durchgeführt. Die Ergebnisse sind aus den folgenden Tabellen zu entnehmen:

Bakterien pro Gramm Stuhl

I = Streptokokken IV = Coliforme Bakterien
 II = Enterokokken V = Clostridien
 III = Staphylokokken VI = Bakteroide
 VII = Hefen

Bak- terien	Patient Nr.	Kontrolltage							
		0	1	2	3	4	5	6	7
I	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	10^7	10^7	-	0	-	-	0	0
	3	10^4	10^8	-	0	-	-	0	-
	4	0	-	10^2	-	-	-	0	10^8
	5	0	10^6	0	0	-	-	0	-
	6	10^5	0	10^4	0	-	-	-	-
	7	10^8	0	0	0	-	-	-	10^6
II	1	10^7	-	-	10^2	-	-	-	0
	2	10^7	10^7	-	0	-	-	-	-
	3	10^3	0	0	-	-	-	-	-
	4	0	-	0	-	-	-	0	10^7
	5	10^5	10^6	0	0	-	-	10^4	-
	6	10^4	0	0	0	-	-	-	-
	7	10^8	0	0	0	-	-	-	10^4
III	1	10^{10}	-	-	0	-	-	-	10^8
	2	10^6	0	-	0	-	-	-	-
	3	10^4	10^8	10^7	-	-	-	-	-
	4	10^{10}	-	10^8	-	-	-	10^{10}	10^9
	5	10^4	10^6	10^4	10^4	-	-	10^4	-
	6	10^6	10^3	0	10^6	-	-	-	-
	7	10^8	10^8	0	0	-	-	-	0

Bakterien	Patient Nr.	Kontrolltage							
		0	1	2	3	4	5	6	7
IV	1	10^{12}	-	-	0	-	-	-	10^9
	2	10^7	10^7	-	0	-	-	-	-
	3	5×10^4	0	0	-	-	-	-	-
	4	10^9	-	0	-	-	-	0	10^9
	5	10^5	0	0	0	-	-	10^5	-
	6	10^5	0	0	0	-	-	-	-
	7	10^8	0	0	0	-	-	-	10^5
V	1	0	-	-	0	-	-	-	0
	2	10^6	10^4	-	0	-	-	-	-
	3	0	0	0	-	-	-	-	-
	4	10^6	-	0	-	-	-	0	0
	5	10^6	0	0	0	-	-	10^6	-
	6	0	0	0	0	-	-	-	-
	7	10^4	0	0	0	-	-	-	10^4
VI	1	10^9	-	-	0	-	-	-	10^9
	2	10^9	10^6	-	0	-	-	-	-
	3	10^4	0	0	-	-	-	-	-
	4	10^7	-	0	-	-	-	10^7	10^6
	5	10^9	0	0	0	-	-	10^7	-
	6	10^4	0	0	0	-	-	-	-
	7	10^7	0	0	0	-	-	-	10^5
VII	1	0	-	-	10^4	-	-	-	0
	2	0	10^6	-	10^8	-	-	-	-
	3	0	0	10^7	-	-	-	-	-
	4	0	-	10^3	-	-	-	10^{11}	0
	5	0	10^3	10^3	10^4	-	-	10^6	-
	6	0	10^5	10^7	10^6	-	-	-	-
	7	10^8	10^8	10^8	10^5	-	-	-	10^4

Auffallend ist die grosse Gleichmässigkeit, mit der am 3. Behandlungstage Keimfreiheit in praktisch allen Erregergruppen, wenn man von den Hefen absieht, gefunden wurde. Eine Ausnahme hierzu bilden lediglich Patient Nr. 5 und Nr. 6 in der Staphylokokken-Gruppe. Mit Ausnahme eines Patienten fehlten die Hefen vollständig am Kontrolltage, erschienen jedoch am 1. Behandlungstage im Stuhl und stiegen bis zum 3. Tage weiter an, wonach sie wieder zurückgingen. Nachdem allgemein geglaubt wird, dass Hefen nur festgestellt werden, wenn die normale Intestinalflora abgenommen hat, was z.B. auch unter oraler antibiotischer Behandlung der Fall ist, stellt dieses einen indirekten Beweis dafür dar, dass man mit dem Auftreten der Hefen die Bakterienflora des Stuhles unter Kontrolle gebracht hat. Das schnelle Rückgehen der Hefen nach dem 3. Tage ist ein ähnlicher indirekter Beweis für das Wiedererscheinen der normalen Intestinalflora nach dieser Zeit. Achromycin mit Neomycin wird von COHN und LONGACRE (16) als das derzeit beste Mittel zur effektiven Verminderung der Bakterienflora des Dickdarmes angegeben.

OESTERN (78) verwendete, wie bereits weiter oben geschildert, seit 1951 Taleudron und Streptomycin. In der letzten Zeit jedoch folgte er dem Behandlungsschema von FOTH und gab täglich 3 g Neomycin in Verbindung mit Sulfathalidin. Einer Verwendung von Bacitracin mit Neomycin (FOG, OKITSCH) sowie einer Kombination von Sulfonamiden, Neomycin und pilzhemmenden Mitteln (ANDINA und ALLEMAN) steht er wegen des massiven Eingriffs in das physiologische Gleichgewicht der Darmflora offensichtlich kritisch gegenüber, was meines Erachtens aber eine gewisse Inkonsistenz darstellt.

Nach SPITZY (107) hat sich eine Kombination von Bacitracin, Polymyxin-B und Neomycin zur präoperativen Vorbereitung des Darmes besonders bewährt.

E.) Antibiotika in Kombination mit anderen Mitteln

WOOLDRIDGE und MAST (119) untersuchten 1949 die Wirkung von Uronsäure, Pektin, Pektinaten und Antibiotika allein und in verschiedenen Mischungen miteinander. Uronsäure, Pektin und Pektinate haben oral gegeben allein keine antibakteriellen Eigenschaften. Werden diese jedoch zusammen mit Streptomycin gegeben, so wirken sie auf den Gastrointestinaltrakt stark

bakterizid. In Kombination mit Streptomycin übertreffen diese bei weitem die Wirkung von Streptomycin auf die intestinale Flora und wirken auch der Entwicklung streptomycinresistenter Keime entgegen. Bei verschiedenen Patienten konnten die Faeces völlig sterilisiert werden und bei anderen wurden alle Keime, ausgenommen einige sporenbildende Anaerobier, entfernt. Die antibakteriellen Eigenschaften des Pektins zusammen mit Streptomycin werden damit erklärt, dass das Pektin nach oraler Zufuhr im Kolon zu Galakturonsäure abgebaut wird. Der Abbau selbst wird durch nichtpathogene Erreger der normalen Darmflora bewirkt. Es ist daher auch leicht erklärlich, dass Mischungen von Streptomycin mit Galakturonsäure besser wirksam sind, als solche mit Pektin. Die Versuche mit Uronsäure und Pektin wurden offensichtlich in der Praxis jedoch nicht weiter verfolgt.

PULASKI (90) berichtet 1950 über die Anwendung von Streptomycin allein und in Verbindung mit Glukuronolakton, sowie mit Aluminiumpektinat. Eine Verbindung von Streptomycin mit einem der beiden Adjuvantien ist in jedem Falle auf die intestinale Flora wirksamer als Streptomycin allein. Glukuronolakton wiederum ist zuverlässiger als die Verbindung mit Aluminiumpektinat. Während man mit Streptomycin allein die intestinale Bakterienflora für höchstens 4 bis 6 Tage unter Kontrolle halten kann, ist es bei zusätzlicher Verwendung von Glukuronolakton oder Aluminiumpektinat möglich, diese Zeit auf 14 und mehr Tage auszudehnen.

LOCKWOOD (67) riet 1950 von der Verwendung von Streptomycin mit oder ohne Adjuvantien ab und möchte es nur postoperativ zur Bekämpfung einer eventuellen Peritonitis verwenden, dann natürlich parenteral.

1951 empfahl PULASKI (91) im Rahmen einer Übersichtsarbeit die Verwendung von 4 Drogen zur präoperativen intestinalen Keimverminderung und erwähnte dabei unter anderem auch wieder Streptomycin zusammen mit Glukuronolakton. Als Dosierung gab er je 2 g von jedem Mittel für 2 bis 4 Tage an. Diät, ballastarme Kost und Einläufe bilden die Grundlage der Vorbereitung. Auch NIKISCHIN (75) empfahl 1952 die Verwendung von Streptomycin in Verbindung mit Aluminiumpektinat bzw. Glukuronolakton zur präoperativen Reduktion der Darmflora. Als Dosierung werden etwa 4 mal täglich 0,5 g Streptomycin zusammen mit 2,0 g Alu-

miniumpektinat oder Glukuronolakton angegeben. Bei dieser Behandlung sollen nach NIKISCHIN bzw. PULASKI die Colibakterien aus dem Stuhl innerhalb 48, spätestens jedoch nach 60 Stunden eliminiert werden. NIKISCHIN (75) wies ferner auf das Auftreten von streptomycinunempfindlichen Bakterien nach dem 6. Behandlungstage hin und, dass diese Erreger postoperativ mit Neomycin angegangen werden könnten.

PULASKI (89) erwähnt in seinem 1954 erschienenen Buch über chirurgische Infektionen die Verwendung von Streptomycin mit Glukuronolakton oder Aluminiumpektinat nicht mehr, sondern empfiehlt das neuere Neomycin.

Über die Addition eines pilzhemmenden Mittels zu einer Neomycin-Sulfonamidkombination wird von ANDINA und ALLEMANN (4) und ANDINA (5) im Kapitel über die Kombination eines Antibiotikums mit einem Sulfonamidpräparat berichtet.

DIMMLING und Mitarbeiter (26) veröffentlichten 1956 ihre vergleichenden Versuche mit Achromycin und Aluminiumhydroxyd. Letzteres wurde zur Einschränkung der Resorption durch den Intestinaltrakt gegeben. Ein genauer Vergleich ist jedoch nicht möglich, da die eine Gruppe Patienten insgesamt 4 g Achromycin und die andere 4,5 g Achromycin zusammen mit Aluminiumhydroxyd bekam. Bei der nur mit Achromycin behandelten Gruppe erreichten die Verfasser eine Keimreduktion auf 1/9 bis 1/21, bei der zusätzlichen Verwendung von Aluminiumhydroxyd und geringfügig erhöhter Achromycingabe wurde eine Keimreduktion auf 1/5 bis 1/28 erzielt. Die weiteren Vergleiche derselben Verfasser mit Achromycin-Neomycin-Mischungen übertrafen in ihrer Wirkung und Zuverlässigkeit die obigen Untersuchungen.

V. Der Einfluss der temporären Keimverdrängung der Darmflora auf die Operationsstatistik

LOCKWOOD (67) berichtete 1950, dass an einem grossen Krankenhaus die Operationsmortalität, bezogen auf alle Operationen am Kolon, von 15 % vor 10 Jahren auf 3 % während der letzten 2 Jahre zurückging. Diese Verbesserung wird zum Teil der Anwendung der präoperativen "Darmsterilisation" gutgeschrieben. ZENKER und GROLL (122) schrieben 1950, dass der Wert der Methode durch die grossen Erfolge amerikanischer Chirurgen bewiesen wurde. ZENKER und GROLL zitierten ein Referat SCHMIEDEN's, gehalten

auf dem Deutschen Chirurgenkongress 1940, wonach man 1940 bei Radikaloperationen eines Dickdarmkarzinoms mit einer Mortalität von 30 % rechnen musste. DIXON konnte die Mortalität bei Sigma- und hektosigmoidresektionen durch vorherige Anwendung von Sulfasuxidin von 18 % (1930 bis 1940) auf 2,4 % (1941 bis 1942) senken. BACON berichtete 1946 über 231 Proktosigmoidektomien mit einer Mortalität von 6,4 %, bei einer folgenden Serie von 115 Fällen traten nach Anwendung von Sulfonamiden und Antibiotika keine Todesfälle mehr auf. NEWTON und BLODGETT hatten bei Dickdarmresektionen ohne Sulfasuxidin und Absaugung nach Miller-Abbott eine Mortalität von 22 %, bei deren Anwendung von nur 3 %. CANNON (13) berichtet über den Anteil tödlicher Ausgänge nach perforierender Appendizitis im Hinblick auf die Gesamtzahl der Sektionen. Im Zeitraum von 1927 bis 1941 betrug das Verhältnis 17 : 2556. von diesen 17 hatte keiner ein Antibiotikum erhalten. In der Zeit von 1941 bis 1952 betrug das Verhältnis 2 : 2434. Keiner dieser beiden Patienten hatte ein Antibiotikum erhalten. Nach HOLLENBACH und FENNER (49) ging die Mortalität bei Kolonresektionen von 14,6 % auf 4 %, bei Rektumresektionen von 18 % auf 8,4 % zurück. POTH (85) berichtet 1954 über die Anwendung von Neomycinlösung intraluminal bei Notfalloperationen des Kolons. Innerhalb der vergangenen 4 Jahre wurden 52 Patienten mit diesem Verfahren behandelt. In keinem Falle blieb eine Peritonitis nach der Operation bestehen, ergab sich Nahtinsuffizienz oder entwickelte sich ein intraabdominaler Abszess. POTH hält die intestinale Antisepsis für einen wesentlichen Fortschritt und hat innerhalb der letzten 14 Jahre nur einen Fall postoperativer Peritonitis durch Nahtinsuffizienz, hervorgerufen durch einen groben technischen Fehler, gesehen. PRIGOT und Mitarbeiter (88) berichten 1955/56 über 21 Fälle von Peritonitis verschiedener Ursache und Dauer. Alle Patienten bekamen intraperitoneal eine Neomycinlösung. Von diesen 21 Patienten starb nur ein einziger. OESTERN (78) behandelte präoperativ seine Patienten von 1951 bis 1955 mit Taleudron und Streptomycin oder Chloromycetin und konnte die Mortalität von vorher 10 % auf 4,4 % senken. Von 68 Patienten starben nur 3 an einer Peritonitis.

VI. Die schwerste Komplikation, die Staphylokokken-Enterokolitis - und das Resistenzproblem

Wer sich mit der Anwendung der intestinalen Keimverdrängung befasst, muss sich auch mit dieser, wohl schwersten und garnicht so seltenen Komplikation, vertraut machen, um dem eventuell später erhobenen Vorwurf der Fahrlässigkeit oder des Kunstfehlers zu entgehen.

Wie unter anderen auch HELLER (45) gezeigt hat, tritt eine postoperative Enterokolitis auch ohne vorherige Gabe von Antibiotika auf (44, 45). Von 1949 bis 1954 beobachtete er 34 Fälle, von denen 11 nicht mit Antibiotika vorbehandelt waren. HELLER beschreibt zwei verschiedene Verlaufsformen:

1. Temperaturanstieg, oft schon 24 Stunden vor Beginn der eigentlichen Erscheinungen, unklare abdominelle Beschwerden, Darmparalyse, Brechreiz, Aufstossen, Erbrechen, bald gefolgt vom Auftreten massiver, wässriger bis dünnflüssiger, immer stinkender und manchmal blutiger Durchfälle. Dazu manchmal allmähliches, meist aber akut auftretendes Kreislaufversagen, das un- oder insuffizient behandelt zum Tode führt.
2. Die perakute Verlaufsform, deren erstes Symptom ein schwerer, nicht beherrschbarer Kreislaufkollaps ist. Wenn dieser Zustand längere Zeit anhalten sollte, so kommt noch die erste Phase abdomineller Erscheinungen hinzu. Zum Auftreten von Durchfällen kommt es jedoch wegen des rasant zum Tode führenden Kreislaufkollapses nicht mehr.

HELLER gibt an, dass die perakute Verlaufsform prä mortal nicht richtig diagnostiziert wird. Welche Bedeutung dieses Krankheitsbild insbesondere auch für die Chirurgie hat, geht aus den folgenden Zahlen hervor:

Postoperative Enterokolitis mit Durchfällen: 27, gestorben 18

Postoperative Enterokolitis ohne Durchfälle: 7, gestorben 7

Die Lebensdauer von verstorbenen Patienten mit postoperativer Enterokolitis betrug höchstens 8 Tage, wie es in folgender Tabelle dargestellt ist:

Postoperative Tage:	1	2	3	4	5	6	7	8
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---

Zahl der Fälle:	2	5	1	3	5	5	4	1
-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---

Die Erkrankungsdauer vom Auftreten der ersten Erscheinungen

bis zum Exitus beträgt höchstens 4 Tage:

Tage der ersten Symptome bis zum Exitus:	1	2	3	4
Anzahl der Erkrankten:	17	4	3	1
Davon perakute Verlaufsform:	6	-	1	-

Bei der Therapie der postoperativen Enterokolitis legt HELMER (45) grössten Wert auf die Kreislaufbehandlung und gleichzeitig auf antiallergische Therapie. Infusionen mit Aminosol, Biotropin, Percorten, Noradrenalin, Antistin usw. werden angewandt. Die später noch auftretenden Sekundärinfektionen des Darmes behandelt er mit Sulfonamiden und Erythromycin, schreibt aber weiterhin "Dagegen lassen sich die Durchfälle der postoperativen Enterokolitis durch Sulfonamide oder Erythromycin in keiner Weise beeinflussen". Diese Auffassung scheint aber nicht immer zutreffend zu sein, denn gerade die perakute Verlaufsform wird ja nach SPINK (105) häufig durch ein Exotoxin ("Lethal toxin") der Staphylokokken hervorgerufen. Durch das Fehlen der bakteriologischen Untersuchungen können wir leider auch nicht entnehmen, bei welchen Patienten evtl. antibiotikaresistente Staphylokokken vorhanden waren, aber gerade dies scheint doch sehr wichtig zu sein. In einem anderen Artikel beschäftigt sich 1956 SPINK (106) nochmals mit dem Problem der Staphylokokken-Enterokolitis und führt aus, dass diese meist bei Behandlung mit Tetracyclinen auftritt; man sieht dieses Krankheitsbild aber auch bei parenteraler Anwendung von Penicillin und Streptomycin. Nach parenteraler Anwendung des letzteren wurde bei einem jungen Patienten eine schwere Enterokolitis beobachtet, die auf eine Reinkultur penicillin- und streptomycinresistenter Staphylokokken zurückzuführen war. Die dortigen Chirurgen verwendeten die Tetracycline zur Keimreduktion der Dickdarmflora nicht mehr und benutzen meist Neomycin. Abschliessend stellt SPINK fest, dass scharfe hygienische Massnahmen in den Krankenhäusern zur Verminderung der Übertragung ("Cross infection") beitragen.

Über die hervorragende Wirkung von Erythromycin gegen eine Staphylokokken-Enterokolitis berichten 1953 DEARING und HEILMAN (22) anhand von 44 Patienten. Beachtenswert ist hierbei vor allem die Tatsache, dass 1953 Erythromycin zweifellos das Mittel der Wahl zur Behandlung dieser Komplikation dar-

stellte, während z.B. Carbomycin zwar sehr wirksam aber neben Erythromycin und Neomycin erst an dritter Stelle rangierte. In einigen Fällen wurde Carbomycin auch vom Bacitracin übertroffen. Diese Ergebnisse sollten dazu beitragen, dass Erythromycin nur in wirklich lebensbedrohenden Fällen angewandt wird, um einer Resistenzentwicklung gegen dieses Antibiotikum nach Möglichkeit vorzubeugen.

SPINK (105) veröffentlichte 1954 eine ausführliche Arbeit über Staphylokokkeninfektionen und gibt darin an, dass die Mortalität für Staphylokokken-Sepsis 1941 etwa 80 % betrug, durch Verwendung des Penicillins ging diese auf 28 % herunter und stieg in den letzten Jahren durch die Entwicklung penicillin-resistenter Stämme wieder auf 50 % an. Von FABRE (29) kennen wir einige Zahlen aus der Schweiz, die diesen Punkt noch unterstreichen:

1946 waren 16 % der Staphylokokken resistent gegen Penicillin; 1947 waren es 38%, 1949 68 % und 1954 75 %.

DENNIG (23) gibt Zahlen zur Staphylokokkenresistenz gegenüber Aureomycin und Terramycin an:

1951 waren 9 %, 1953 aber schon 45 % der Staphylokokken gegen Aureomycin und Terramycin resistent.

Wegen der Entwicklung dieser Resistenz spricht DENNIG (23) auch von einem "Wettlauf" zwischen dem Herauszüchten resistenter Stämme und der Entwicklung neuer antibiotischer Mittel. MELENEY und JOHNSON (72) berichten 1953 für die USA bereits wieder über eine rückläufige Tendenz, da neuere Antibiotika in den Vordergrund der Therapie getreten sind. Die Abstriche zu der folgenden Aufstellung wurden von ambulanten Patienten gemacht:

Penicillinresistenz von *Staphylococcus aureus*:

<u>Jahr:</u>	<u>% resistent:</u>
1947/48	17,8
1949	29,1
1950	43,5
1951	43,0
1952	31,1
1953 (Januar bis Mai)	22,3

Dass jeder anscheinend gegen die üblichen Antibiotika resistente Staphylokokkenstamm eo ipso auf eines der neueren

Antibiotika ansprechen müsste, wird von SPINK (105) ganz entschieden widerlegt. Im Falle eines koagulasepositiven Staphylokokkenstammes, der aus einem Hirnabszess stammte, ergaben sich folgende Empfindlichkeitszahlen:

<u>Antibiotikum:</u>	<u>Konzentration in E. oder Gamma/ccm,</u> <u>die nötig waren, um das Wachstum</u> <u>aufzuhalten:</u>
Penicillin	800
Streptomycin	>2500
Aureomycin	400
Terramycin	200
Achromycin	100
Chloromycetin	12,5
Erythromycin	400
Carbomycin	200
Bacitracin	3,1
Neomycin	0,25

Ein anderer Patient, der wegen einer Lobärpneumonie mit Penicillin, Streptomycin und Terramycin vorbehandelt war und bei dem Penicillin wegen des Auftretens einer auf das Penicillin zurückgeführten Dermatitis abgesetzt (oder auch alle Antibiotika?) wurde, bekam Erythromycin und starb an einer pseudomembranösen Enterokolitis. Der Erreger war ein koagulasepositiver Staphylococcus, der aus dem Stuhl isoliert wurde. Die durchgeführte Resistenzprüfung ergab folgendes Bild:

<u>Antibiotikum:</u>	<u>Konzentration in E. oder Gamma/ccm,</u> <u>die nötig waren, um das Wachstum</u> <u>aufzuhalten:</u>
Penicillin	6,3
Streptomycin	>800
Aureomycin	50
Terramycin	100
Achromycin	100
Chloromycetin	50
Erythromycin	>200
Neomycin	0,38

SPINK (105) fordert daher, dass die Therapie einer Staphylokokkenkrankung und insbesondere natürlich einer Staphylokokken-Sepsis grundsätzlich erst nach Abnahme von Proben für Kultur und Resistenzprüfung begonnen werden sollte. Die Überlebenschancen

eines Patienten mit einer Staphylokokkenseptikaemie in einer grossen Klinik beurteilt SPINK für 1952 bis 1953 mit 50 : 50. ANDINA und ALLEMANN (13) bezeichnen eine antibiotische Behandlung ohne vorausgeschickte Resistenzprüfung als ein "Tappen im Dunkeln" und betonen in anderen Aroseiten (4, 5) immer wieder die Notwendigkeit einer "gezielten" Vorbehandlung. RENTCHNICK (93) verlangt, dass nach Auftreten leichter Durchfälle, und vor allem auch des Geruchloswerdens der Stühle nach vorangegangener oraler antibiotischer Therapie, unbedingt eine bakteriologische Kontrolle durchgeführt werden muss; ihre weitere Unterlassung stellt von da an einen Kunstfehler dar. SPEDARE (104) verlangt ebenfalls, dass vor grösserer Magen- und Darmchirurgie Stuhlkulturen angelegt werden, um so rechtzeitig das Vorhandensein resistenter Staphylokokken zu entdecken. SPEDARE rät auch dazu, postoperativ mindestens jeden 2. Tag eine Stuhlkontrolle zu machen, um immer in der Lage zu sein, auftretende Staphylokokken rechtzeitig und ohne Zeitverlust gezielt angehen zu können.

Bakteriologische Stuhluntersuchungen anlässlich der präoperativen Keimverminderung des Darmes werden ferner von ROWE und Mitarbeitern (94) 1948, ZENKER und GROLL (122) 1950, DEARING und NEEDHAM (19) 1951, POTH und Mitarbeiter (89) 1951, HOLLENBACH und FENNER (49) 1952, ANDINA und ALLEMANN (4, 5) und TURELL (112) 1955 durchgeführt und angegeben.

Nach LEUSDEN (65) sind die in vitro Ergebnisse nicht denen in vivo gleichzusetzen. Eine in vitro erwiesene Resistenz braucht nicht eine Kontraindikation gegen einen Behandlungsversuch mit dem betreffenden Mittel darzustellen.

WILDE (116) geht in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1951 so weit, dass er wörtlich behauptet: "Für den individuellen Krankheitsfall ist ein Testergebnis von der Einwirkung eines angewandten oder für die Behandlung geplanten Arzneimittels auf den isolierten Keim ohne klinisch-prognostische Bedeutung". In der gesamten Welt hat sich jedoch die relativ sichere Zuverlässigkeit der Testmethoden durchgesetzt und die tägliche Praxis lehrt immer wieder, dass man sich sehr wohl auf die Testergebnisse verlassen kann. Dieses soll nicht bedeuten, dass nicht gelegentlich auch einmal Erreger auftreten, die gegen ein bestimmtes Mittel laut Test resistent sind, in der Praxis jedoch darauf ansprechen. Es ist hierbei auch zu beden-

ken, dass die Erreger in vivo ja häufig nicht direkt wie im Reagenzglas mit dem betreffenden Antibiotikum in Berührung kommen. Auf der anderen Seite kommen gerade die Keime des Intestinaltraktes fast direkt mit dem Antibiotikum in Kontakt, obwohl natürlich auch hier von Fall zu Fall unterschiedliche und vor allem vom Reagenzglas verschiedene Milieubedingungen herrschen werden.

JACKSON (51) berichtet über 7 Todesfälle nach Terramycintherapie anlässlich verschiedener Erkrankungen und gibt an, dass bei 5 Patienten das Terramycin eine wichtige Rolle bei der Todesursache gespielt haben mag.

Nach BOHN (11), JACKSON (51) und BATEMAN (7) tritt die gefürchtete Enterokolitis besonders bei Patienten mit geschädigter Darmflora auf, wie z.B. bei Greisen, Alkoholikern, Karzinomträgern und Kranken mit schwerer und chronischer Herzinsuffizienz, was durch die beträchtlich herabgesetzte unspezifische Widerstandskraft zu verstehen ist.

LINDER (66) schreibt 1955, dass heute auch bei uns mit einer Staphylokokkenresistenz von 50 bis 80 % zu rechnen sei. LINDER und andere Autoren weisen noch insbesondere darauf hin, dass Klinikpatienten einen wesentlich höheren Anteil dieser resistenten Staphylokokken aufweisen als Poliklinikpatienten.

Zwischenträger ist auch der Arzt und das Pflegepersonal der Klinik. LINDER prüfte 96 Personen, von denen er 358 Abstriche erhielt. Davon wiesen 64 Personen in 115 Abstrichen Staphylokokken im Mund- und Nasenraum auf, von denen 81 % penicillinresistent, d.h. 63,5 % allein gegen Penicillin und 17,5 % gegen Penicillin und Tetracyclin resistent waren. Nur 15 % waren noch gegen alle Antibiotika empfindlich. LINDER prägt deshalb auch den Ausdruck von einer "modernen Form des Hospitalbrandes", der in Zukunft höchste Aufmerksamkeit verdient.

BAUMGÄRTEL (9) weist bereits 1951 darauf hin, dass Chemotherapeutika und Antibiotika, wenn sie nicht allzu lange gegeben werden, keinen nachhaltigen und schädigenden Einfluss auf die Darmflora ausüben.

HEILMEYER (42) schreibt anlässlich einer grösseren Arbeit über das Resistenzproblem im allgemeinen, dass die Entwicklung einer Resistenz durch von Anfang an hohe Dosierung und Kombination mehrerer Antibiotika weitgehend verhütet werden kann.

OCHSNER (77) ist der Meinung, dass man der Entwicklung "Antibiotischer Stühle" durch kurzzeitige Gaben der entsprechenden Chemotherapeutika und Antibiotika erfolgreich entgegengetreten kann.

POTH (85) lehnt 1954 Streptomycin wegen des schnellen Auftretens streptomycinresistenter Keime ab. Aureomycin, Chloromycetin und Terramycin werden von ihm wegen der Möglichkeit des Auftretens enterotoxischer Staphylokokken abgelehnt. Auch die Kombination von Terramycin mit Neomycin wird von ihm aus dem gleichen Grunde wie die Gruppe der Tetracycline allein abgelehnt. TURELL (112) wendet sich 1955 gegen die kombinierte Verwendung von Neomycin mit Erythromycin oder Carbomycin, um Mittel zur Bekämpfung einer gegen die üblicheren Antibiotika resistenten Staphylokokkeninfektion zur Hand zu haben.

PULASKI (89) schreibt 1954, dass Stuhlkulturen vor und nach der Operation zwar theoretisch wünschenswert sind, glaubt aber, dass diese in der Praxis überflüssig seien. Er führt deshalb routinemässig Kulturen nicht mehr durch, es sei denn, dass ein besonderer Grund dafür gegeben ist. Die meisten Autoren - wie dies ja oben ausgeführt ist - verlangen jedoch die Durchführung von bakteriologischen Stuhluntersuchungen vor, während und nach der Operation.

Treten nun doch einmal Durchfälle auf, die durch ein Überwuchern relativ resistenter Staphylokokken verursacht sind, wie dies vor allem bei Verwendung der Tetracycline der Fall zu sein scheint, so soll sofort auf der Grundlage der vorhandenen laufenden bakteriologischen Stuhluntersuchungen eine gezielte Therapie einsetzen. Dass hierbei in allererster Linie der evtl. stark mitgenommene Kreislauf des Patienten korrigiert werden muss, versteht sich von selbst.

SPEARE (104) macht beim Auftreten von Durchfällen ein Abstrichpräparat und sollten sich grampositive Kokken darstellen, so setzt er alle bisher verwendeten Antibiotika ab. Es wird eine neue Stuhlkultur und Resistenzbestimmung angesetzt und bis zum Eingang des Ergebnisses mit Erythromycin behandelt, danach evtl. auf andere Antibiotika übergegangen. In der Zwischenzeit werden Flüssigkeits- und Elektrolytverluste prompt und ausreichend ersetzt, Schock mit Blut und Blutersatz, Sauerstoff,

vasopressorischen Mitteln, kardiorespiratorischen Reizmitteln behandelt und andere unterstützende Massnahmen ergriffen.

SPEARE ähnelt darin sehr dem von HELMER (45) vorgeschlagenen Programm, das sich ganz der Kreislaufseite des Problems annimmt. KIENITZ (56) berichtet über die Therapie der Enterokolitis bei Säuglingen, die aus nicht-chirurgischen Gründen mit Antibiotika behandelt wurden. Beim Auftreten der ersten gastro-intestinalen Erscheinungen rät KIENITZ zum sofortigen Absetzen des bisherigen Antibiotikums, der sofortigen Sicherung eines Testbefundes zur bakteriologischen Untersuchung und beginnt dann unmittelbar mit der Erythromycintherapie. Gleichzeitig wird der Kreislauf behandelt, Infusionen angelegt, notfalls durch ohne Verzögerung durchgeführte venae sectio, Dauertropf-infusionen und bei ausbleibendem Erfolg Cortison gegeben. Auch die orale Flüssigkeitszufuhr soll gesteigert werden. Mit diesem Programm hat KIENITZ 4 von 5 Säuglingen am Leben erhalten.

ASCHENBRENNER (6) beschreibt einen Fall einer bedrohlichen Enterokolitis, die sich nach Behandlung mit Supracillin und Terramycin anlässlich einer Pneumonie entwickelte. Mit Hilfe von Erythromycin kam es zur Ausheilung.

FISCHLEWITZ und ALLEMANN (32) fanden unter 30 Staphylokokken-fällen einen, der auf Erythromycin nicht empfindlich war. Die Autoren warnen vor kritikloser Anwendung, da sie mit dem häufigeren Auftreten erythromycinresistenter Staphylokokken rechnen. SPITZY (107) berichtet über die ausschliessliche Anwendung von Erythromycin anstelle von Penicillin an zwei amerikanischen Krankenhäusern, was zu einer erheblichen Steigerung erythromycinresistenter Stämme führte.

VII. Ja oder Nein zur präoperativen Keimverminderung?

Während bei den Amerikanern die präoperative "Darmsterilisation" schon seit Jahren als eine routinemässig ausgeübte Standard-methode anzusehen ist (POTH, PULASKI, TURELL, NIKISCHIN, LOCKWOOD, MELENKY, JAWETZ und BIRMAN, DEARING und HELLMAN, HUGHES, NEEDHAM, ROWE, OCHSNER, COHN und LONGACRE, SPEARE) und dies auch in Europa erprobt wurde und sich durchgesetzt hat (ZENKER und GROLL, HOLLEBACH und FENNER, OESTERN, WEBSTHUES, ANDINA und ALLEMANN, HOLLE und DIMMING, LAZAR, SPITZY, MORITSCH, FOG)

stehen ECKMANN und NOSEDA (28) sowie NISSEN (76) mit ihrem extremen Standpunkt in deutlichem Gegensatz zu den oben erwähnten Autoren. Ihre Gegenargumente liegen hauptsächlich in folgenden Punkten:

1. In jedem Falle dauert die Vorbehandlung einige Tage, dadurch erhöhte Operationswartezeit.
2. Die Anwendung der "Darmsterilisation" ist nicht völlig gefahrlos.
3. Das Überwuchern einzelner Schizomyzeten wird als weitere Gefahr angesehen.
4. Der Zustand der Keimfreiheit wird als nicht physiologisch bezeichnet.
5. Die Synthese des Vitamin K wird gestört.
6. Bei Berücksichtigung aller chirurgischen Prinzipien soll eine postoperative Mortalität ohnehin fehlen.

Die Argumente ECKMANN-NOSEDA's und NISSEN's in den Punkten 1 bis 5 sind nur als relative Gefahren anzusehen, die bei sorgfältig überwachter Durchführung der sogenannten "Darmsterilisation" ohne wesentliche praktische Bedeutung sein dürften, zumal ja nach BAUMGÄRTEL eine kurzzeitige Keimverminderung, wie sie heute allgemein ausgeführt wird, ohne nachhaltigen schädlichen Einfluss auf die normale Darmflora ist.

Die Durchführung einer präoperativen Keimverminderung hat sich als erheblicher Vorteil für die Chirurgie erwiesen. Die sehr hohe Operationsmortalität konnte nach Anwendung dieser Methode (zitiert nach ZENKER und GROLL) bei DIXON auf 2,4 %, bei BACON auf 6,4 % und bei NEWTON-BLODGETT auf 3 % gesenkt werden.

HOILNBACH und FENNER haben bei Kolonresektionen eine Mortalität von 4 % und bei Rektumresektionen eine solche von 8,4 % berichtet. OESTERN berichtete ebenfalls eine Senkung der Operationsmortalität und kam nach Anwendung des Prinzips der präoperativen Keimverminderung auf 4,4 %. LOCKWOOD errechnete für die letzten zwei Berichtsjahre eine Operationsmortalität von etwa 3 %. - Dass die Kolonchirurgie von jener mit einer hohen Operationsmortalität belastet war, geht aus dem von ZENKER und GROLL zitierten Prozentsatz SCHWISSEN's von 30 % hervor. Aus den oben angeführten Zahlen geht weiterhin eindeutig hervor, dass selbst nach Anwendung präoperativer Keimverminderungsmethoden eine gewisse Operationsmortalität bestehen bleibt, wo-

mit die Auffassung ECKMANN-ROSEDA's keine grosse Überzeugungskraft besitzt.

Man muss sich natürlich sehr wohl darüber im klaren sein, dass die präoperative "Darmsterilisation" gewisse Gefahrenmöglichkeiten mit sich bringt (Staphylokokken-Enterokolitis), die man jedoch bei Beachtung der aufgezeigten Vorsichtsmassnahmen (mehrfache bakteriologische Stuhlkontrollen) und bei Verwendung neuzeitlicher Antibiotika (Neomycinkombinationen) ausschliessen kann. Auf der anderen Seite ist die Kolonchirurgie ohne Antibiotikaschutz trotz bester Operationstechnik nach wie vor nicht gefahrlos und nach kritischer Betrachtung der Operationsstatistiken als wesentlich gefährlicher anzusehen. Dass der Antibiotikaschutz eine sehr sorgfältige Operationstechnik nicht ersetzt, dürfte als selbstverständlich gelten.

VIII. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird eine umfassende Übersicht über die verschiedenen Mittel, die zur präoperativen und temporären Verminderung der Dickdarmflora benutzt wurden oder noch werden, gegeben. Zur Frage des Mittels oder der Methode der Wahl kann man feststellen, dass die Sulfonamide und Streptomycin verlassen wurden. Auch die Tetracyclingruppe wird zu diesem Zweck nur noch vereinzelt benutzt. Werden diese heute überhaupt noch angewandt, so nur in Kombination eines Sulfonamids mit einem Antibiotikum oder mehrere Antibiotika miteinander. In einzelnen Fällen werden diesen Kombinationen noch weitere Mittel, wie z.B. in jüngster Zeit ein fungizider Stoff, hinzugegeben. Die Notwendigkeit des Zusatzes eines fungiziden Mittels scheint jedoch nicht gegeben zu sein, da sich alle neueren Vorbereitungsmethoden mit einer nur sehr kurzen, meist 2 bis 3 Tage dauernden, antibiotischen Vorbehandlungszeit begnügen und in dieser kurzen Zeitspanne das Auftreten von Fungusstämmen noch keine störende Rolle spielt. Als Mittel der näheren Wahl scheint sich Neomycin zusammen mit einem Sulfonamid oder besser noch unter gleichzeitiger Anwendung von Bacitracin per os mehr und mehr durchzusetzen. Abgesehen von der fast ausschliesslich lokalen Wirkung kommt noch hinzu, dass beide Mittel im Gegensatz zur ungefährlichen oralen Verabfolgung wegen ihrer bei parenteraler Gabe grossen Giftigkeit nur äusserst selten benutzt werden, sodass damit gerechnet werden kann, dass resistente Keime gegen diese beiden Antibiotika kaum oder wenigstens nur äusserst selten auftreten. Abgesehen von vitaler oder zumindest sehr dringender Indikation und der vorbereitenden "Darmsterilisation" sollten beide Mittel nicht verwendet werden. Um im Falle des Auftretens einer Staphylokokken-Enterokolitis wirksame Antibiotika zur Hand zu haben, sollten auch Erythromycin und Carbomycin nur äusserst zurückhaltend für andere Zwecke verwandt werden. Gleichgültig, welches Chemotherapeutikum, Antibiotikum oder Schema angewandt wird, ist unbedingt vor, während und nach der Anwendung intestinaler Antiseptika eine bakteriologische Stuhlkontrolle einschliesslich Resistenzprüfung

unentbehrlich, um so jederzeit das eventuelle Auftreten resistenter Keime rechtzeitig erkennen und entsprechend behandeln zu können. Die sicher erhöhten Kosten durch die Anwendung des Prinzips der temporären Keimverdrängung und vor allem auch der zahlreichen und nun einmal notwendigen bakteriologischen Stuhlkontrollen machen sich durch die Verbesserung der Operationsergebnisse um ein Vielfaches bezahlt. Vor einer "blinden", d.h. ohne vorherige bakteriologische Stuhlkontrolle, durchgeführten Antibiotikavorbereitung kann nicht eindringlich genug gewarnt werden. Auch eine Routinebehandlung einer eventuell auftretenden Staphylokokken-Enterokolitis mit Erythromycin ohne bakteriologische Stuhlkontrolle und vor allem Resistenzprüfung ist grundsätzlich abzulehnen, zumal sich leider Zeichen einer häufiger auftretenden Resistenz gegen dieses "Rettungsmittel" bemerkbar machen.

Das Prinzip der präoperativen Keimverdrängung zur Dickdarmchirurgie hat sich trotz einzelner Gegenstimmen nicht nur durchgesetzt, sondern auch bewährt.

Abschliessend sei noch darauf hingewiesen, dass, wie sich DENNIG (23) ausdrückt, ein "Wettlauf" zwischen dem Herauszüchten resistenter Bakterienstämme und der Entwicklung neuer antibiotischer Substanzen stattfindet, was anders ausgedrückt bedeutet, dass die Mittel zur präoperativen Keimverminderung sich im Laufe der Zeit ändern werden, wie dies ja schon in den vergangenen 10 Jahren der Fall war.

IX. Literaturverzeichnis

1. ALEXANDER, M. u.Mitarb. Ärztl. Wschr., 47, 1130, (1953)
2. ALTEMEIER, W.A. Surg., Gyn.&Obst., 81, 379 (1945)
3. ANDINA, F. u.Mitarb. Schwz.med.Wschr., 80, 1201 (1950)
4. ANDINA, F. u.Mitarb. Chirurg, 1, 12 (1955)
5. ANDINA, F. Schwz.med.Wschr., Beiheft zu Nr.20, 529 (1956)
6. ASCHENBRENNER, R. Med.Klin., 51, 2017 (1954)
7. BATEMAN, J.C. u.Mitarb. Arch.Int.Med., 90, 763 (1952)
8. BAUFER, K.M. Medizin., 19, 713 (1955)
9. BAUMGÄRTEL, Tr. Med.Klin., 29, 806 (1951)
10. BAUMGÄRTEL, Tr. Dtsch.med.Wschr., 43, 1309 (1952)
11. BOHN, H. u.Mitarb. Münch.med.Wschr., 47, 1589 (1956)
12. CAMPOS, M.J.V. u.Mitarb. J.Lab.&Clin.Med., 45, 455 (1955)
13. CANNON, P.R. De Antibiot., Nr. 5 (1955)
14. CHAIN, E.B. u.Mitarb. Lancet, 2, 226 (1940)
15. CHAIN, E.B. Vortrag auf der Ehrlich-Behring-Gedenkfeier Frankfurt, 14.3.1954
Sonderdruck Hoechst
16. COHN, I. u.Mitarb. Arch.Surg., 72, 371 (1956)
17. DAVIS, J.H. u.Mitarb. Surg., 35, 434 (1954)
18. DEARING, W.H. u.Mitarb. Proc.Staff Meet., Mayo Clin., 25, 87 (1950)
19. DEARING, W.H. u.Mitarb. Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 26, 49 (1951)
20. DEARING, W.H. u.Mitarb. Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 27, 84 (1952)
21. DEARING, W.H. u.Mitarb. Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 28, 507 (1953)
22. DEARING, W.H. u.Mitarb. Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 28, 121 (1953)
23. DENNIG, H. Medizin., 44, 1465 (1954)
24. DENNIG, H. u.Mitarb. Dtsch.med.Wschr., 23, 917 (1954)
25. DiCAPRIO, J.M. u.Mitarb. Arch.Int.Med., 86, 649 (1950)
26. DIMMLING, Th. u.Mitarb. Langenb. Arch., 283, 42 (1956)
27. DOMAGK, G. Dtsch.med.Wschr., 7, 250 (1935)
28. ECKMANN, L. u.Mitarb. Schwz.med.Wschr., 41, 1167 (1954)
29. FABRE, J. Praxis, 27, 549 (1953)
30. FARGEL, H. Medizin., 7, 226 (1952)

31. FINLAND, M. u.Mitarb. J.A.M.A., 154, 561 (1954)
32. FISCHLEWITZ, J. u.Mitarb. Bull.Galenica, 15, 260 (1952)
33. FOG, C.V.M. Act.chir.scand., 106, 192 (1953)
34. FOG, C.V.M. Act.chir.scand., 106, 325 (1953)
35. FOG, C.V.M. Arch.Surg., 69, 858 (1954)
36. FORFAR, J.O. u.Mitarb. Lancet, 268, 584 (1955)
37. GARLOCK, J.H. u.Mitarb. Surg., 5, 787 (1939)
38. GEKS, F.J. u.Mitarb. Arzneimittelf., 3, 193 (1953)
39. GEKS, F.J. Arzneimittelf., 3, 517 (1953)
40. HAIGHT, Th.H. u.Mitarb. N.Engl.J.Med., Vol.247,
Nr. 7, 1 (1952)
41. HARTENBACH, W. Med.Klin., 52, 2071 (1954)
42. HEILMEYER, L. Beitr.z.Klin.d.Tuberkul.,
111, 55 (1954)
43. HEIN, H. Zbl.f.Bakt., 165, 46 (1956)
44. HELMER, F. Wien.klin.Wschr., 49, 949 (1955)
45. HELMER, F. Chirurg, 3, 109 (1956)
46. HILLER, E. u.Mitarb. Arzneimittelf., 10, 592 (1955)
47. HILLER, J. u.Mitarb. Arzneimittelf., 4, 490 (1954)
48. HOILE, F. u.Mitarb. Langenb.Arch., 283, 171 (1956)
49. HOLLENBACH, F. u.Mitarb. Chirurg, 4, 155 (1952)
50. HUGHES, J.D. J.A.M.A., 150, 1456 (1952)
51. JACKSON, G.G. u.Mitarb. Ann.Int.Med., 35, 1175 (1951)
52. JAWETZ, E. Science, 10, 254 (1950)
53. JAWETZ, E. Arch.Int.Med., 89, 90 (1952)
54. JAWETZ, E. u.Mitarb. Gastroenterol., 21, 139 (1952)
55. KAUFFMANN, F. Dtsch.med.Wschr., 26, 1033 (1954)
56. KIENITZ, M. Med.Klin., 29, 1227 (1955)
57. KIMMIG, J. Gebh.u.Frauenhikde., 13, 673 (1953)
58. KIMMIG, J. Gebh.u.Frauenhikde., 13, 805 (1953)
59. KLIGMAN, A.L. J.A.M.A., 149, 979 (1952)
60. KOCH, A. Münch.med.Wschr., 39, 1309 (1956)
61. KUHTMANN, F. Med.Klin., 30, 1194 (1954)
62. LAMMERS, Th. u.Mitarb. Ärztl.Wschr., 40, 948 (1951)
63. LAUTENSCHLAGER, C.L. 50 Jahre Arzneimittelforschung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1955)
64. LAZAR, D. Chirurg, 1, 31 (1956)
65. LEUSDEN, F.P. Ärztl.Wschr., 15, 337 (1951)
66. LINDER, F. Chirurg, 1, 7 (1955)

67. LOCKWOOD, J.S. Ann.Surg., 132, 319 (1950)
68. MANN, L.S. u.Mitarb. J.Internat.Coll.Surg.
22, 602 (1954)
69. MARSHALL, E.K. u.Mitarb. Bull.John Hopkins Hosp.,
67, 163 (1940)
70. MAYERHOFER, S. Medizin., 46, 1615, (1955)
71. MELENEY, F.L. Internat.Abstr.Surg., Surg.
Gyn.& Obst., 100, 1 (1955)
72. MELENEY, F.L. u.Mitarb. J.A.M.A., 153, 1253 (1953)
73. MORITSCH, P. Wien.Klin.Wschr., 3, 53 (1955)
74. MÜLLER, Ph. Med.Klin., 51, 2159 (1955)
75. NIKISCHIN, I. Chirurg., 2, 56 (1952)
76. NISSEN, R. Zbl.Gyn., 78, 45, 1794 (1956)
77. OCHSNER, A. Am.J.Surg., 88, 685 (1954)
78. OESTERN, H.F. Medizin., 13, 467 (1956)
79. PETTET, J.R. u.Mitarb. Proc.Staff Meet., Mayo Clin.,
30, 371 (1955)
80. PEZOLD, F.A. Therapiewoche, 13/14, 329 (1954)
81. PEZOLD, F.A. u.Mitarb. Dtsch.med.Wschr., 24, 961 (1954)
82. POMERANZ, A.A. u.Mitarb. N.J. J.Med., 54, 1903 (1954)
83. POTH, E.J. South.M.J., 40, 369 (1947)
84. POTH, E.J. J.A.M.A., 153, 1516 (1953)
85. POTH, E.J. Am.J.Surg., 88, 803 (1954)
86. POTH, E.J. u.Mitarb. Arch.Surg., 44, 208 (1942)
87. POTH, E.J. u.Mitarb. South.Med.J., 44, 226 (1951)
88. PRIGOT, A. u.Mitarb. Antibiot.Annual, 122 (1955-1956)
89. PULASKI, E.J. Surgical Infections, Charles C.
Thomas Publisher, Springfield, Ill.,
USA, (1954)
90. PULASKI, E.J. u.Mitarb. Ann.Surg., 132, 225 (1950)
91. PULASKI, E.J. u.Mitarb. Internat.Abstr.Surg., Surg.,
Gyn.&Obst., 93, 1 (1951)
92. RENTCHNICK, P. Dtsch.med.Wschr., 23, 892 (1955)
93. ROSANOVA, A.R. u.Mitarb. Medic.Times, 524 (1949)
94. ROWE, R.J. u.Mitarb. Surg.,Gyn.&Obst., 87, 576 (1948)
95. ROWLANDS, B.C. u.Mitarb. Lancet, 269, 950 (1955)
96. SANDER, F. Die Darmflora in der Physiologie,
Pathologie und Therapie des Men-
schen. Hippokr.Verlg., Stuttgart
(1948)
97. SCHIRDUAN, M. Med.Klin., 25/26, 795 (1950)

98. SCHÜLER, U. Med.Klin., 4, 173 (1955)
99. SCHUPPLY, R. Schwz.med.Wschr., 25, 589 (1951)
100. SCHWARTING, G. Verhandlg.d.Dtsch.Ges.f.inn.Med.,
60.Kongr., 783 (1954)
101. SCHWEINBURG, F.B. u.Mitarb. Ann.Surg., 133, 208 (1951)
102. SIEVERS, W. Dtsch.med.Wschr., 25, 961 (1955)
103. SMITH, J. u.Mitarb. J.A.M.A., 151, 805 (1953)
104. SPEARE, G.S. Am.J.Surg., 88, 523 (1954)
105. SPINK, W.W. Arch.Int.Med., 94, 167 (1954)
106. SPINK, W.W. Ann.N.Y. Acad.Scienc., Vol.65,
Art. 3, 175 (1956)
107. SPITZY, K.H. Wien.med.Wschr., 21, 465 (1956)
108. STANSLY, Ph.G. Am.J.Med., 7, 807 (1949)
109. STEPP, W. Wien.klin.Wschr., 21, 468 (1951)
110. STEPP, W., KÜHNAU, J.,
SCHROEDER, H. Die Vitamine und ihre klinische
Anwendung. F.Enke Verlag, Stuttg.,
7.Aufl., Bd. II (1957)
111. TURELL, R. u.Mitarb. J.A.M.A., 156, 217 (1954)
112. TURELL, R. u.Mitarb. Surg.Clin.N.Am., 1211 (Oct.1955)
113. WAISBREN, B.A. Practitioner, 176, 39 (1956)
114. WAKSMAN, S.A. u.Mitarb. Science, 109, 305 (1949)
115. WESTHUES, H. Med.Klin., 14, 434 (1953)
116. WILDE, W. Dtsch.med.Wschr., 52, 1658 (1951)
117. WITTE, S. u.Mitarb. Dtsch.Arch.Klin.Med.,
202, 184 (1955)
118. WOOD, W.S. u.Mitarb. Arch.Int.Med., 94, 351 (1954)
119. WOOLDRIDGE, W.E. u.Mitarb. Am.J.Surg., 78, 881 (1949)
120. YEAGER, G.H. u.Mitarb. Ann.Surg., 130, 576 (1949)
121. ZAHN, D. Medizin., 6, 222 (1955)
122. ZENKER, R. u.Mitarb. Chirurg, 12, 661 (1950)
123. ZETTLER, F. Münch.med.Wschr., 46, 1527 (1955)
124. ZINTEL, H.A. u.Mitarb. Surg., 21, 175 (1947)

L e b e n s l a u f

Am 1. Januar 1924 wurde ich als Sohn des Bankdirektors Wilhelm Stübing und seiner Ehefrau Hella, geb. Voigt in Berlin geboren.

Von 1930 bis 1934 besuchte ich die 8. Volksschule in Berlin-Friedenau und anschliessend bis 1936 das Friedenauer Gymnasium. Ich wechselte dann zur Paulsen-Oberschule nach Berlin-Steglitz hinüber und erhielt dort im Februar 1943 die Reife zuerkannt. Von Februar 1943 bis Kriegsende war ich bei der Kriegsmarine und wurde am 20. Juli 1945 aus der Gefangenschaft entlassen.

Zum Wintersemester 1945/1946 wurde ich zum Studium der Naturwissenschaften an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen zugelassen und nach 3 Semestern zur medizinischen Fakultät übernommen.

Am 28. April 1947 legte ich das Vorphysikum mit der Note "Gut" ab, bestand am 24. September 1948 das Physikum mit der Note "Gut" und beendete am 17. Juli 1951 das medizinische Staatsexamen ebenfalls mit "Gut".

Am Schluss meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr.med. Heinrich Westhues für die Überlassung des Themas und Herrn Oberarzt Dr. Maurer für seinen Rat und zahlreiche Anregungen danken.

